

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA



TÍTULO:

“Análisis de los avances y aportes a la salud de las estrategias terapéuticas basadas en los estudios de los reservorios virales latentes como parte de los tratamientos médicos implementados en pacientes adultos con el virus de la inmunodeficiencia humana durante el III cuatrimestre del 2023”

Nombre del sustentante:

Bryron Sánchez González

Tutor:

Dr. Tony Fabián Ruiz Chavarría

Sede Aranjuez

Noviembre, 2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

I. Resumen

La latencia del VIH-1 es el resultado de la transcripción pro viral silenciada debido a múltiples mecanismos complejos como el silenciamiento epigenético tras la infección por VIH-1, una reserva de células T principalmente en las células T CD4+ de memoria en la sangre periférica y en tejidos impide la erradicación del virus de los pacientes. Se requiere de una exposición a los reservorios para una eliminación funcional ya que se han estudiado numerosas familias llamadas agentes reversores de latencia (LRA) que se dirigen a ciertas etapas específicas del ciclo de transcripción del VIH-1. No obstante los amplios estudios sugieren que los LRA individuales no son capaces de revertir de manera significativa la latencia de las células infectas, los autores concuerdan que se necesitarán combinaciones de LRA para lograr eficazmente efectos en contra de los reservorios latentes virales y así mismo seguir con las investigaciones de nuevas moléculas o nuevos mecanismos capaces de lograr obtener datos más alentadores, la terapia tiene como objetivo disminuir la carga plasmática viral en la sangre por debajo del límite de detección, además reducir el riesgo de transmitir el VIH a otras personas. Sin embargo, una vez que el paciente suspende el tratamiento la carga plasmática viral se recupera rápidamente esto debido principalmente al reservorio. Los estudios demuestran que la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) tiene un efecto mínimo en contra de las células fase de latencia por lo que la erradicación del mismo es imposible con los tratamientos actuales. Objetivo: Analizar los avances y aportes a la salud de las estrategias terapéuticas basadas en los estudios de los reservorios virales latentes como parte de los tratamientos médicos implementados en pacientes adultos con el virus de la inmunodeficiencia humana durante el III cuatrimestre del 2024. Metodología: Este estudio es de tipo revisión bibliográfica descriptiva con enfoque cualitativo, se utilizaron herramientas de búsqueda entre ellos: PubMed, SpringerLink, Elsevier, Scielo y Cell Host Microbe publicados entre el 2017 al 2023. Se utilizó criterios de inclusión y de exclusión en la búsqueda para facilitar los datos, entre ellos se incluyeron aquellos artículos con relación a mecanismos de acciones, aquellos con fármacos o moléculas en estudio que tuvieran en fases de investigación en contra de los reservorios virales del VIH-1, de igual forma se incluyó información sobre los tratamientos antirretrovirales actuales y su impacto contra los reservorios, además se buscó las características principales de los reservorios latentes y sus principales estructuras involucradas donde se

excluyó artículos que tuviera relación con estudios en poblaciones específicas como la pediátricas o la geriátrica, o aquellos artículos con relación a complicaciones asociadas a síndromes de inmunodeficiencia y patógenos oportunistas. Se utilizó la escala de Sackett para la clasificación de los artículos según la evidencia. **Resultados:** En las diferentes revistas científicas consultadas se halló que el principal reservorio del VIH en el organismo son las células CD4 de memoria, además se evidenció múltiples sitios anatómicos que están involucrados como reservorios importantes de igual modo se determinó los principales mecanismos involucrados en la latencia como lo son los silenciadores epigenéticos, la sinapsis virales a través de contacto directo entre las células y formaciones de estructuras capaces de transmitir material genético van a garantizar que exista una barrera para la reactivación espontánea de pro virus latente. La literatura también nos confirma que el enlace del virus no solo se da por un correceptor, sino que el virus utiliza múltiples correceptores como los CCR5, las quimiocinas CXCR entre otros. En las diferentes bibliografías consultadas se destaca que dentro de las familias de los antirretrovirales, el único dentro de las investigaciones con evidencia importante sobre el impacto en las células en fase de latencia es el maravoroc, un antagonista de los CCR5, lamentablemente las otras seis familias se evidenciaron que su actividad en contra de los reservorios es mínima, debido a la poca penetración en los sitios de santuarios para el VIH-1 como lo son las estructuras linfoides, dentro de los LRA los inhibidores de HDAC son la única clase de LRA que ha logrado una prueba de concepto clínica, en comparación con las otras moléculas que se encuentran en estudios, sin embargo los datos indican que son pocos eficaces para inducir a los pro virus latentes, a pesar de ello los autores recomiendan seguir estudiando a los agentes de reversores para lograr obtener datos más prometedores. **Conclusiones:** Los avances médicos basados en evidencia demuestran que sí hay múltiples estudios con las familias llamadas agentes reversores de latencia como principales tratamientos en contra de los reservorios, aunque varios ensayos han demostrado que por sí solos puede no ser suficiente para realmente despertar al reservorio por tanto se requieren más estudios experimentales y ensayos clínicos para evaluar la eficacia de nuevos compuestos.

II. Agradecimientos

Primeramente, agradezco a Dios, por ayudarme a terminar este proyecto, gracias por darme el valor y la fuerza para poder hacer de este sueño realidad por darme sabiduría y estar en mi lado en cada momento de mi vida.

Gracias infinitas a mis queridos padres, por su amor incondicional ya que han sido el pilar de este logro, así mismo a todos mis hermanos y amigos que estuvieron conmigo dándome apoyo en todo este proceso.

De igual manera expresar mi agradecimiento a mi director de tesis el Dr. Tony Ruiz por su experiencia, comprensión y paciencia que contribuyo en la elaboración de este trabajo.

III. Dedicatoria

Dedico este proyecto a mis padres, Abel Sánchez y Guiselle González por acompañarme en cada paso que doy en la búsqueda de ser mejor persona y profesional, gracias por el apoyo incondicional.

Y a ti abuela, María Cecilia, que aunque ya no estas acá conmigo siempre estarás en mi corazón, gracias por todo.

IV. Tabla de contenido

I. Resumen	II
II. Agradecimientos	IV
III. Dedicatoria	V
IV. Tabla de contenido	VI
V. Lista de tablas	IX
VI. Lista de figuras	X
CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN	-1-
Introducción	-2-
1.2 Planteamiento del Problema	-3-
1.3 Objetivos	-4-
1.3.1 Objetivo General	-4-
1.3.2 Objetivos específicos	-4-
1.4 Justificación	-5-
1.5 Antecedentes	-7-
1.5.1 Antecedentes Históricos	-7-
1.5.2 Antecedentes Internacionales	-9-
1.5.3 Antecedentes Nacionales	-13-
CAPÍTULO II - MARCO TEÓRICO	- 15 -
2.1 Salud sexual	- 16 -
2.2 Prevención en Salud	- 16 -
2.3 Enfermedades de transmisión sexual	- 20 -
2.4 VIH: Definición, conceptos básicos	- 21 -
2.5 Transmisión	- 21 -
2.6 Tratamiento	- 22 -
2.7 Métodos de diagnósticos	- 22 -
2.8 VIH: Estructura y composición	- 26 -
2.8 VIH replicación del virus	- 28 -
2.9 Reservorios virales latentes	- 30 -
2.10 Generalidades del sistema inmune	- 32 -

2.11 Subconjuntos de células T CD4	- 34 -
2.12 Los linfocitos T auxiliares (Th) CD4 +	- 37 -
2.13 Distribución de reservorios latentes de VIH-1	- 38 -
2.14 Reservorios virales: células y sitios anatómicos	- 39 -
2.15 Sitio de los reservorios virales	- 40 -
2.15.1 Órganos linfoides	- 40 -
2.15.2 Tracto gastrointestinal	- 41 -
2.15.3 Hígado	- 42 -
2.15.4 Sistema Nervioso central	- 42 -
2.15.5 Sistema Genital femenino	- 43 -
2.15.6 Sistema Respiratorio	- 44 -
2.15.7 Sistema genital masculino	- 45 -
2.15.8 Sistema Genitourinario	- 46 -
2.16 Células implicadas en transmisión del virión del VIH	- 47 -
2.16.1 Plaquetas	- 47 -
2.16.2 Células endoteliales	- 48 -
2.16.3 Macrófagos	- 49 -
2.16.4 Microglía	- 50 -
2.18.1 Mecanismos moleculares que regulan la latencia del VIH	- 51 -
2.19.1 Medicamentos antirretrovirales en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.	- 53 -
2.19.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos	- 53 -
2.19.2.1 Abacavir (ABC)	- 54 -
2.19.2.2 Emtricitabina (FTC) y Lamivudina (3TC)	- 54 -
2.19.2.3 Tenofovir (TDF)	- 54 -
2.19.3 Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)	- 55 -
2.19.4 Inhibidores de la proteasa (IP)	- 55 -
2.19.5 Inhibidores de la integrasa	- 56 -
2.19.5.1 Raltegravir (RAL)	- 57 -
2.19.5.2 Dolutegravir (DTG)	- 57 -
2.19.5.3 Cabotegravir (CAB)	- 58 -
2.19.5.4 Bictegravir (BIC)	- 58 -
2.19.5.5 Elvitegravir (EVG)	- 58 -
2.19.6 Inhibidores de la fusión	- 59 -

2.19.7 Antagonistas de los correctores CCR5	- 59 -
2.19.8 Inhibidores de la fijación a los CD4 e Inhibidores post-fijación a los CD4	- 60 -
2.19.8.1 Fostemsavir (FTR)	- 60 -
2.19.8.2 Ibalizlumab (IBA)	- 61 -
CAPÍTULO III - MARCO METODOLÓGICO	- 65 -
3.1 Enfoque	- 66 -
3.2. Tipo de investigación	- 66 -
3.3. Fuentes de Información	- 66 -
3.4 Población y muestra	- 67 -
3.5. Criterios de búsqueda de la información	- 67 -
3.6. Criterios de Inclusión	- 68 -
3.7 Criterios de Exclusión	- 70 -
3.8 Clasificación de la información según nivel de evidencia	- 71 -
3.9. Variables de la Investigación	-72-
3.10. Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos	-74-
3.10.1 Análisis de información	-74-
CAPÍTULO IV - ANÁLISIS DE RESULTADOS	-75-
4.1 Describir las características generales de los reservorios virales latentes utilizados por el virus de la inmunodeficiencia humana.	-76-
4.1.2 Reservorios virales latentes.	-76-
4.1.3 Sitios principales de los reservorios virales latentes	-79-
4.1.4 Sistema reproductores masculino y femenino	-80-
4.1.5 Sistema nervioso central	-82-
4.1.6 Sistema osteoesqueletico	-83-
4.1.7 Sistema respiratorio	-84-
4.1.8 Otros sitios de reservorios	-85-
4. 2 Establecer los mecanismos celulares y moleculares implicados en los reservorios virales latentes como agentes controladores elites.	-88-
4.2.1 Conexiones celulares que permiten la propagación de latencia entre células.	-88-
4.2.2 Control transcripcional de la latencia del VIH-1	-89-
4.2.3 Silenciadores epigenéticos	-90-
4.2.3.1 Actividad de la histonas metiltransferasas	-90-
4.2.3.2 Actividad de las histonas desacetilasas	-93-

4.3 Determinar los alcances de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en los reservorios virales latentes.	-95-
4.3.1 Antagonista de CCR5	96
4.3.2 Inhibidor de integrasa	-97-
4.3.3 Inhibidores de la proteasa e Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos	-99-
4.3.4 Inhibidores postfijación de los CD4	-100-
4.3.5 Inhibidores de la fijación a los CD4	-101-
4.3.6 Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido	-102-
4.4 Identificar las posibles terapias farmacológicas actuales que se han descrito con efecto sobre los reservorios virales latentes.	-107-
4.4.1 Tratamiento antirretroviral	-107-
4.4.2 Anticuerpo monoclonal anti-CD20	-108-
4.4.3 Diterpenos dafnano	-109-
4.4.4 Inhibidores de la histona desacetilasa	-110-
4.4.5 Inhibidores de BET	-113-
4.4.5 Inhibidor de quinolina BRD4	-114-
4.4.6 Inhibidores de la sumoilación de STAT5	-115-
4.4.7 Otras posibles moléculas como agentes reservorios de latencia	-114-
CAPÍTULO V - CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	-118-
5.1. Conclusiones	-119-
5.2. Recomendaciones	-120-
CAPÍTULO VI - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	-123-
6. Referencias bibliográficas	-126-
CAPÍTULO VII - ANEXOS	-140-
Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia	-141-

V. Lista de tablas

Tabla 1. Características de las pruebas del VIH	-25-
Tabla 2. Clasificación de las células TCD4.	-35-
Tabla 3. Principales reservorios del VIH, ubicación y duración.	-55-

Tabla 4. Consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y aprobados por la FDA.	
-63-	
Tabla 5. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo.	-67-
Tabla 6. Criterios de inclusión en la selección de artículos.	-68-
Tabla 7. Criterios de exclusión en la selección de artículos.	-70-
Tabla 8. Cantidad de artículos según nivel de evidencia.	-72-
Tabla 9. Variedades de investigación.	-87-
Tabla 10. Características de los reservorios virales.	-94-
Tabla 11. Mecanismos implicados en diferentes reservorios virales del VIH-1.	-105-
Tabla 12. Terapia antirretroviral de gran actividad y sus resultados en contra de los reservorios .	
-117-	
Tabla 13. Agentes reversiones de latencia.	- 117-

VI. Lista de figuras

Figura 1. Estructura del VIH.	-27-
Figura 2. Ciclo celular del VIH.	-29-
Figura 3. Mecanismo de acción de las VIH en las células epiteliales Vaginales.	-43-
Figura 4. Mecanismo de acción del VIH en las plaquetas.	-46-
Figura 5. Reservorio viral de las células endoteliales.	-47-
Figura 6. Sitios anatómicos de los reservorios virales y sus células.	-49-
Figura 7. Mecanismos de latencia del VIH.	- 50-
Figura 8. Mecanismo de acción del fostemsavir.	- 59-
Figura 9 Mecanismo de acción de ibalizumab como inhibidor posterior a la unión dirigido por CD4.	
-50-	
Figura 10. Análisis de información	- 73-

CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN

Introducción

En los últimos años la tecnología ha permitido tener un mejor alcance a nivel médico, mejorando el panorama de ciertas enfermedades como es el caso del virus de la inmunodeficiencia humana que actualmente es de manejo crónico, esto ha permitido iniciar terapias más revolucionarias abriendo nuevas posibilidades para hallar una cura funcional definitiva.

Según la Organización mundial de la salud(OMS)¹, en el 2020 alrededor de seiscientos mil personas han fallecido por causa directa o indirecta relacionado a la Infección del Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH), y se menciona que esta enfermedad ha cobrado la vida de más de treinta y seis millones de personas alrededor del mundo.

En está presente investigación se analizará las posibles estrategias terapéuticas con efecto en los reservorios virales latentes como agentes de controladores elites del virus de la inmunodeficiencia humana, tomando en cuenta la evidencia científica obtenida a través de los últimos siete años tanto en investigaciones relacionadas con el virus como descubrimientos accidentales por otras patologías médicas en adultos jóvenes.

Para ello se va abordar las principales características generales de los reservorios virales utilizados por el virus, a su vez se explicará los diferentes mecanismos que utilizan los reservorios para ingresar a las células y entrar en su forma latente. Se presentará los hallazgos que tiene la terapia antirretroviral de gran actividad contra las células infectadas, terapia que actualmente se utiliza para mantener el virus de forma indetectable e intrasmisible.

Dicha investigación tiene un enfoque cualitativo por ser una revisión bibliográfica, y es de tipo explicativa ya que además de describir el objeto de estudio definido como los

reservorios virales, se analizará posibles nuevas terapias y su impacto en la salud de aquellas personas que viven con la enfermedad.

1.2 Planteamiento del Problema

El virus de la inmunodeficiencia humana ha sido una patología que desde su descubrimiento hace más de cuarenta años ha causado gran incertidumbre a nivel mundial, poniendo a prueba los sistemas de salud , con ello se la logrado tener un avance muy importante en el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad, logrando crear terapias médicas combinadas que son capaces de limitar la multiplicación del virus y a su vez impidiendo la trasmisión de este.

Sin embargo, a pesar del avance, la terapia actual tiene una gran limitante, ya que controla la patología, pero no la elimina, esto se debe a los reservorios virales latentes, que son células con contenido del virus que la terapia actual no puede erradicar.

Con lo mencionado anteriormente se plantea lo siguiente: **¿Cuáles son los avances médicos en las terapias farmacológicas en contra de los reservorios virales del VIH que se están investigando en la actualidad?**

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Analizar los avances y aportes a la salud de las estrategias terapéuticas basadas en los estudios de los reservorios virales latentes como parte de los tratamientos médicos implementados en pacientes adultos con el virus de la inmunodeficiencia humana durante el III cuatrimestre del 2024.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Describir las características generales de los reservorios virales latentes utilizados por el virus de la inmunodeficiencia humana.
2. Establecer los mecanismos celulares y moleculares implicados en los reservorios virales latentes como agentes controladores elites.
3. Determinar los alcances de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en los reservorios virales.
4. Identificar las posibles terapias farmacológicas actuales que se han descrito con efecto sobre los reservorios virales latentes.

1.4 Justificación

Las diferentes terapias antirretrovirales que se han desarrollado en los últimos años han permitido que los pacientes tengan una mejor calidad de vida, con respecto a las terapias iniciales, esto da a entender la importancia que tiene los avances médicos gracias a los nuevos conocimientos que han adquirido a través de los últimos años, las diferentes investigaciones hacia el desarrollo de algunas estrategias que permitan estar más cerca de tener una cura funcional.

Actualmente el tratamiento tiene una gran limitante, los mecanismos de acciones de los medicamentos no tienen efecto contra la activación inmunitaria crónica, no evitan la inflamación ni tampoco la disfunción inmunitaria, eso no ayuda a contribuir a la eliminación de los establecimientos de reservorios que albergan el VIH-1 latente².

Los estudios de reservorios latentes en pacientes con la patología han demostrado una tasa de eliminación muy poca efectiva, esto refleja que aproximadamente se tardaría setenta y tres años para la erradicar un portaje de los reservorios , lo que hace que la cura funcional sea poco probable a pesar de la efectividad de la terapia antirretroviral de gran actividad TARGA².

El mayor problema que se ve hoy con el tratamiento es la falla que hay para poder despertar a esas células que se encuentra “dormidas”, ya que esto va a tener una consecuencia inmunológica, las células que tiene la capacidad de poder destruir el virus no tienen forma de identificar cuáles de esas células están infectadas para así poder atacarlas, el hecho de tener la manera de que el sistema inmune junto a otros mecanismos de ataque sean eficaces, solo se logrará con métodos que sean descubiertos a través de la metodología científica.

Al saber de forma general la principal razón del por qué la terapia antirretroviral no es efectiva, al igual que no es el mismo sistema inmune para la erradicación del virus, se debe de poner en prioridad la búsqueda de nuevas estrategias que consistan en despertar y atacar los principales reservorios latente del cuerpo humano.

En las personas que viven con el VIH , se ha demostrado que el riesgo de Enfermedad Cardiovascular (ECV) es un 50 % mayor que en las personas no infectadas. Además de los factores de riesgo bien conocidos de ECV, como el tabaquismo, los cambios en el perfil de lípidos y la resistencia a la insulina; La infección por VIH en sí misma y algunos efectos secundarios de la terapia antirretroviral (TARGA), especialmente los inhibidores de la proteasa, son otros factores que contribuyen entre esta población. En ese sentido, (ECV) se ha convertido en una de las causas más frecuentes de muerte en las personas viviendo con VIH-SIDA (PVV) en tratamiento con control virológico e inmunológico³.

Con lo mencionado en el párrafo anterior a pesar de la efectividad que tiene el TARGA actual, aquellas personas que viven con el virus tienen una mayor probabilidad de tener una enfermedad cardiovascular, esto sería más que todo por los efectos secundarios a largo plazo que conlleva el uso prolongado del tratamiento.

Es fundamental la investigación que tenga como objetivo encontrar mecanismos que ayuden a tener un mejor panorama de la erradicación de los reservorios, cuya razón es la causa de que no se haya podido eliminar el virus del organismo, el hecho de investigar estrategias sobre futuros tratamientos va a brindar tener un mejor conocimiento de las células latentes, a su vez esto permite ir buscando soluciones alternas a posibles fracasos que se darán en las diferentes fases de investigación.

Aunque esto todo sea un reto, la búsqueda de opciones, el análisis y el fallo de este son acciones relevantes cuya información será de utilidad para lograr tener una mayor y mejor información para lograr encontrar una posible solución a una de las patologías que más afectan a nivel mundial.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes Históricos

En el ámbito histórico se menciona los reservorios virales, se dice que esas células infectadas es la causa del fallo terapéutico después de que se haya suspensión de la terapia antirretroviral, la utilización de la terapia de forma continua hace que el virus disminuya, se describe la importancia de las células CD4 y su relación con el desarrollo de los reservorios virales, siendo esas células las principales afectadas⁵.

Es importante destacar que desde los inicios del VIH ya tenía cierto conocimiento sobre los posibles retos que esta enfermedad iba a desencadenar en la salud pública, ya se tenía conocimiento cuál era el principal reservorio del virus, y se estaba empezado a investigar los mecanismos por el cual el virus ingresa a la célula y desarrolla el mecanismo de latencia, esto haciendo más difícil que la terapia en aquellos momentos tuviera alguna acción sobre las células infectadas, también se sabía las consecuencias de dejar la TARGA, la cual es el incremento de la carga viral con depleción de los CD4

Blankson et al.,⁵ relataron sobre la TARGA, donde definía que la replicación del VIH es estabilizada con el TARGA y eso tendrá un impacto sobre los reservorios, especialmente sobre las CD4, la acción de las células latentes tiene un efecto sobre la memoria inmunológica, esto va a dificultar la eliminación del VIH si no se desarrollan nuevas terapias donde vayan nuevos enfoques hacia la eliminación de las células con el genoma del

virus, ya que eso hará la permanencia del virus a través de los años, aún con una buena adherencia a la TARGA.

Se sabe desde hace más de veinte años la importancia que tiene dicha terapia, desde sus beneficios hasta sus principales desventajas, aunque por el momento no se conocían los efectos a largo plazo de los fármacos, si se tenía conocimiento sobre la dificultad de lograr eliminar la patología con los tratamientos que había disponible en aquel instante, desde ese punto se ha sugerido la búsqueda de nuevas estrategias para lograr la eliminación completa del virus, aunque no se sabía con certeza sobre otros sitios donde el virus pudiera ocultarse, ya se tenía una base relevante de información .

En una investigación Chun et al.,⁶ concluyeron que el VIH replicado persiste en células T CD4+ en forma latentes incluso después de un tratamiento a largo plazo, esta población de células representa un gran obstáculo en los intentos de erradicar por completo el virus en aquellas personas infectadas. De hecho, la combinación de inicio temprano y tratamiento a largo plazo durante la infección primaria por VIH-1 puede conducir a una reducción significativa en el tiempo y posiblemente a la erradicación del grupo de células potencialmente infectado⁶.

Ahora sabemos que aunque se inicie la TARGA en forma temprana de la enfermedad, no es posible tener una cura funcional, lo que si se ha visto es una disminución en los reservorios virales, que a futuro podría ser beneficioso vs en aquellas personas que tuvieron la patología durante muchos años permitiendo la formación de más reservorios, a su vez causando un daño inmunológico considerable al verse comprometidas las células CD4, también durante los últimos años se logró demostrar el obstáculo que hay sobre la terapia con la reactivación de las células latentes.

Se estudió que la administración intermitente de IL-2 en combinación con TARGA continuo reduce el grupo de células T CD4+ latentes potencialmente infectadas, lo que indica que estas células no pueden detectar el virus con un solo método⁷.

A pesar que el estudio anterior mencionado tiene más de veinte años, se refleja que desde esa época ya se estaban investigando estrategias no solo con TARGA, si no con interleucinas lo que llama la atención es que actualmente se sigue con la investigación de esa misma terapia luego de casi dos décadas, esto es un dato interesante puesto que la tecnología y el conocimiento en aquel momento era limitados si se compara con los datos que se han obtenido en todo este tiempo.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

A nivel internacional las investigación sobre el VIH se han llevado desde su descubriendo en los años ochenta, y actualmente se sigue investigando y recopilando datos alrededor del mundo, esto confirma la dificultad que han tenido los científicos en lograr erradicar el virus, sin embargo no todo es malo, ya que eso ha permitido ir mejorando la TARGA, logrando evitar que se desarrolle más fácil la multi resistencia que es común que se dé en aquellos pacientes que no tiene buena adherencia, aparte de eso se ha logrado disminuir los efectos secundarios, y la cantidad de fármacos se deben de consumir para mantener la carga del virus indetectable en plasma.

En el ensayo piloto Rosa et al.,⁸ mencionaron lo siguiente; Dolutegravir en combinación con un análogo del nucleósido citidina mantiene la supresión del virus alrededor de 48 semanas a pesar de un historial de resistencia a lamivudina (3TC) con la detección de mutaciones descritas asociadas con la resistencia a 3TC en el ADN pro viral mediante secuenciación de próxima generación en lugar de secuenciación de población. Estos resultados proporcionan evidencia preliminar para respaldar la combinación de dolutegravir

y 3TC como una terapia de reducción gradual para mantener la supresión del VIH en personas sin experiencia en integrasa con antecedentes de resistencia a 3TC

Rojas et al.⁹, afirmaron que los resultados muestran la eficacia y seguridad de dolutegravir + 3TC como una opción de cambio simplificada, cambiando de una terapia con tres medicamentos a solo dos medicamentos, ese cambio sería suficiente para mantener el virus disminuido.

Dado a los últimos avances se ha permitido obtener mejores tratamientos, eso posibilita pasar de una terapia triple oral a una terapia con solo dos medicamentos disminuyendo los efectos secundarios y mejorando la adherencia, asimismo esto da a lugar para que haya una disminución en el costo de la enfermedad. El hecho de que se realicen estudios de seguridad para ver el impacto de cambios de terapia es fundamental, más cuando se sabe que el virus tiene una gran capacidad de desarrollar resistencia a los TARGA, esto da a entender lo importante que es seguir buscando y mejorando las terapias actuales.

Pinzón et al.,¹⁰ en su revisión sistemática, se dio como resultado que un cultivo del VIH se produce en una etapa muy temprana de la infección. Sin embargo, existe evidencia de que cuanto más temprano se inicie el TARGA para una infección aguda, menor será el reservorio de VIH después de la supresión del virus. Varios estudios han demostrado que el inicio del TARGA durante la infección aguda está asociado con una reducción significativa en los niveles integrados de ADN del VIH. Una de las limitaciones de estos estudios es su pequeño tamaño, pero la conclusión consistente de los tres grupos fue la eliminación del ADN del VIH incrustado en el VIH, este estudio se dio con modelos tanto de animales como de humanos.

A pesar que la evidencia mencionada dice que aunque se inicie el tratamiento de manera temprana eso no va evitar la formación de reservorios virales, pero es importante señalar que si se demostró que hay una disminución si se inicia TARGA de manera rápida, se dio a conocer que hay una reducción de los niveles del genoma del virus, asimismo es relevante reconocer que el inicio oportuno del tratamiento evitara la disminución del conteo de CD4, por lo que el sistema inmune no se vería afectado vs en aquellas personas que iniciaron el tratamiento con el conteo de CD4 bajo, el problema un conteo bajo al final afecta directamente la salud del paciente, siendo más propensos en desarrollar enfermedades oportunistas.

Según Amina et al.¹¹, gracias a los estudios se sabe que las células T CD4 de memoria son una de los mayores reservorios que hay, no son las únicas células que el VIH puede infectar y provocar un pico de carga viral cuando el paciente deja de usar el tratamiento, entre las otras células afectadas se sabe que son las células micro gliales y los macrófagos. En el caso de los monocitos circulantes, son más resistentes a la infección por VIH-1 y su contribución como reservorio viral es controvertida y sigue siendo discutible.

En el estudio anterior nos da a conocer que no solo hay un tipo celular afectada, si no que se tiene evidencia que son varias células que el VIH utilizado para la formación de nuevos reservorios, el hecho de tener conocimiento de esto va a permitir el desarrollo de nuevas investigaciones, y se da por hecho la complejidad que conlleva esta patología, y su difícil manejo a la hora de buscar una ventana para lograr estar un paso más adelante del virus.

Tsai et al.,¹² en su revisión, describen que los agentes reversores de la latencia siguen en fase de investigación, por lo que se recomienda seguir estudiando candidatos de fuentes naturales, uno de ellos es el ingenol que proviene de *Euphorbia peplus* cuyo tratamiento está aprobado por la Federación de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y tiene efecto en contra la queratosis actínica, ese mismo medicamento demostró tener un efecto

dado por agonistas de la proteína quinasa C (PKC) en la reactivación de las células “dormidas”, sin embargo la FDA no lo tiene aprobado para el tratamiento contra el VIH, esto significa que faltan más estudios que promueven la eficacia contra la enfermedad.

Rochat et al.,¹³ realizaron lo siguiente; se creó un nuevo modelo de cultivo in vitro para probar la sinergia de prostratina y TLR8ag, donde se vio que hubo acción en contra del mecanismo de latencia a través de ciertas señales y se probó su eficacia en las células afectadas, estableciendo la una reversión de las células que se encontraban como reservorios virales del VIH.

Palermo E et al.¹⁴, en su estudio clínico, afirmaron que el vorinostat es un medicamento que está regulado por la federación de Administración de Alimentos y Medicamentos para tratar el linfoma cutáneo de células T, este medicamento se ha estudiado como un potencial reversor de las células que se encuentra en estado de latencia, en sus primeros estudios preliminares sugirieron tener un mecanismo capaz de activar los reservorios en plasma, pero por sí solo no hubo una disminución de lo que se esperaba, asimismo se concluyó que un tratamiento combinado con otros agentes reversores (LRA) podría mejorar la eficacia desencadenando la muerte celular de los reservorios virales latentes del VIH, a pesar que el vorinostat por sí solo no fue suficiente, se recomienda la investigación de otros LRA.

Con los resultados anteriores se evidencia que hoy hay estrategias que están en fase de estudios y que tienen resultados muy prometedores a futuro, es de rescatar que hay tratamientos que fueron aprobados para otras enfermedades pero que dieron resultados positivos para implementarlo en estudios contra el VIH, parte de investigaciones se están dando, son con fármacos llamados agentes reversores que pertenece a la estrategia Kick-and-Kill. Pese a que todavía no se ha hallado algún fármaco que este aprobado para la latencia de

las células infectadas por el VIH se observa que las acciones de cada investigación avanzan de una manera oportuna.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

Acá en Costa Rica la parte de investigación relacionado a los reservorios virales en el VIH según la búsqueda tanto en revistas en línea como artículos o en tesis es muy limitado, por no decir casi nudo, esto da entender dos puntos, el primero puede ser por la dificultad en hallar estudios que se hayan realizado dentro del país, o el segundo punto sería, la falta de investigación que sufre el país, esto genera varias hipótesis, una de ellas podría ser la falta de apoyo por parte del estado o de instituciones privadas para la recaudación de fondos, otra sería la dificultad que tiene la patología a la hora de realizar cierta investigación, tomando en cuenta que se ocuparía un equipo multidisciplinario y herramientas tecnologías de primer mundo.

Con respecto al tema de estrategias terapéuticas basadas en VIH-1 que se hayan implementado en el país igual se tiene el mismo resultado, falta de información, poca o nula evidencia científica que se permita obtener información relevante para poder realizar una buena revisión bibliográfica con antecedentes nacionales. Sin embargo, el hecho que vaya escasa información no es sinónimo de que acá en Costa Rica no se haya interés con respecto al tema, ya que se han realizado revisiones bibliográficas del VIH o de los reservorios virales, asimismo se pudo encontrar interés sobre nuevas estrategias terapéuticas.

Dentro de los hallazgos nacionales tenemos los siguientes, según Araya¹⁵ asegura dentro de sus conclusiones los aspectos de importancia inmunológicas, la infección en etapas temprana resulta ser muy importante para lograr mantener el virus bajo control, eso permite disminuir la formación de reservorios virales latentes por parte del VIH y asimismo facilita la acción en los mecanismos inmunes tardíos.

Lo anterior se da a entender la importancia que tiene el diagnóstico temprano, o sea la fase aguda de la infección, puesto que entre más temprano el paciente reciba tratamiento, habrá menos formación de los reservorios virales en el cuerpo, el cual es el causante de la falla de su erradicación y a su vez evita el deterioro del sistema inmune, cuya función es primordial contra el VIH.

Cheng et al.,¹⁶ hicieron referencia sobre una estrategia terapéutica en el diseño de vacunas con efecto en el VIH, se agrega que hay una limitación de inmunógenos efectivos de los anticuerpos, ya que la mayoría son creador contra proteínas específicas como la gp120 y gp41 ya cual hay un problema por su la alta mutación, esto genera una respuesta efectiva no adecuada por lo que hay una falla en la vacuna, por lo que se busca la creación de anticuerpos en la vacuna que sea más eficaces contra las proteínas gp120 y gp41, si esto es posible gracias a los nuevos modelos de vacunas.

El tener nuevos alcances sobre modelos de vacunas va a permitir desarrollar terapias de mayor y mejor alcance, haciendo más difícil que el virus desarrolle mutaciones para su defensa, esto va permitir tener ventanas de acción para poder obtener un mejor panorama sobre las diferentes maneras de combatir el virus utilizando no solo una terapia, sino varias que actual en diferentes sitios, todo esto se va a lograr teniendo una apertura en el campo de la investigación que lamentablemente en Costa Rica no se da.

CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO

2.1 Salud sexual

La Organización Mundial de la Salud(OMS)¹⁷, hace referente a que la salud sexual como concepto fundamental es el bienestar de la población en general, es decir involucra tanto a las parejas a las familias y a la personas como tal este aspecto involucra un desarrollo social y económico entre las comunidades y los países, se menciona que la salud sexual debe ser considera como un enfoque positivo donde vaya respeto experiencias seguras en el ámbito sexual, y donde se evite toda acción de discriminación o violencia.

2.2 Prevención en Salud

La Prevención según Vignolo et al.,¹⁸ Son medidas cuyo objetivo no es solamente la prevención o la aparición de alguna patología médica , sino es lograr la reducción de factores de riesgo, así mismo alcanzado evitar un progreso y la disminución de las consecuencias de la enfermedad logrando detener su avance y atenuar sus secuelas una vez instaurada.

Actualmente ciertas organizaciones como lo son OMS y El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida(ONUSIDA) recomiendan ciertas estrategias de prevención como lo son el PrEP acrónimo de inglés (Profilaxis Preexposición) Y PEP (Profilaxis Preexposición).

The National Institutes of health (NIH)¹⁹ indica que el PrEP está indicado en aquellos pacientes que no tenga diagnóstico el VIH, pero tienen riesgo de contraer el virus, esto quiere decir que se trata de una medida preventiva que se toma antes de estar en contacto con cualquier persona que tenga el diagnóstico del mismo, el uso de drogas inyectables o con parejas serodiscordantes que en el cual uno de ellos es VIH positivo con carga viral(VC) detectable.

El NIH¹⁹ informa en su sitio web que el uso constante de la PrEP va a reducir de manera importante el contagio de la enfermedad en aproximadamente un 99 % en caso que el contacto haya sido por relaciones sexuales, y por el uso de drogas inyectables tiene una eficacia comprobada del 74 %, es fundamental el decir que se siempre se va a recomendar el uso de otros métodos de prevención, como el uso de condones junto con la PrEP, ya que esto va a reducir aún más el riesgo de que una persona contraiga el VIH y otras enfermedades de transmisión sexual como lo son la gonorrea, clamidia o la sífilis por nombrar algunas de ellas.

El PrEP es una forma de prevenir el VIH mediante el uso de medicamentos que se toman antes de la exposición al virus, el PrEP significa profilaxis preexposición que quiere decir que se trata de una medida farmacológica preventiva el cual se toma antes de estar en contacto sexual con el fin de evitar la infección que causa el SIDA.

Esta medida de prevención es muy efectiva para evitar la patología si se usa correctamente. Según los estudios, el PrEP puede reducir el riesgo de contraer el VIH a través del sexo hasta en un 99% y a través del consumo de drogas inyectables hasta en un 74%. Sin embargo, es relevante decir que el PrEP no protege contra otras enfermedades de transmisión sexual (ETS) ni contra el embarazo no deseado, por lo que se recomienda usarla junto con otras medidas preventivas como el uso de condones y realizar las pruebas periódicas para identificar otras ETS.

El esquema es considerado seguro y tiene pocos efectos secundarios, los cuales suelen ser leves y con poca duración. Entre los principales efectos secundarios comprobados están las náuseas, diarrea, cefalea, fatiga y dolor abdominal.

Mascort et al.,²⁰ explican que la formulación del PrEP contiene 300mg de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y 200mg de emtricitabina (FTC) en un único comprimido que

puede ser administrado diariamente, en el caso de personas que mantiene relaciones con el mismo sexo, por ejemplo hombres que tienen relaciones sexuales con hombres(HSH) se recomienda un esquema intermitente el cual consiste en tomar dos tabletas entre 2 a 24 horas preexposición y posteriormente una tableta a las 24 horas y luego otras a las 48 horas, con una mnemotecnia de 2+1+1.

Hay diferentes tipos de PrEP que se pueden usar según las necesidades y preferencias de cada persona. El PrEP más común es una pastilla que se toma todos los días y que contiene dos medicamentos antirretrovirales: emtricitabina y tenofovir. Estos medicamentos actúan bloqueando la entrada del VIH a las células del sistema inmunológico y evitando que se multiplique, ambos pertenecen a la familia de los inhibidores de la enzima transcriptasa inversa. La guía de atención primaria recomienda que en aquellos casos de HSH se utilice el esquema de 2+1+1, sin embargo, el esquema de una pastilla cada 24 horas todos los días a la misma es una forma sencilla, rápida y apropiada para iniciar el suyo el tratamiento, puesto que la adherencia es clave fundamental para lograr la efectividad del medicamento, hoy en día Costa Rica ofrece la oportunidad de poder iniciar el protocolo PrEP en las clínicas de ITS de la CCSS(Caja Costarricense de Seguro Social) demostrando que el sistema de salud nacional trata de prevenir a través de estrategias en este caso farmacologías la propagación del virus en los ciudadanos costarricenses.

El Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) menciona que recientemente se aprobó una inyección de acción prolongada para usarse como otra opción más del PrEP, con el nombre de Apretude, este medicamento tiene como fin disminuir el riesgo de contraer el VIH a través de las relaciones sexuales en aquellas personas que pesen más de 35 kg, ese compuesto es conocido como cabotegravir 200mg/MI (CAB), los cuales se puede administrar cada 2 meses.

El NIH²¹ informa que el PEP es una combinación farmacológica de 28 días de tratamiento de manera continua cuyo objetivo es evitar el contagio de la enfermedad en aquellas personas que estuvieron expuestas a relaciones de alto riesgo sin uso de algún método de barrera, fallo del preservativo o accidente con algún material punzo cortante en las últimas 72 horas al virus, por parte de aquellas personas con serologías negativas al VIH.

Otra medida de prevención recomendada y avalada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA) es el tratamiento médico conocido como PEP que se usa para la prevención de la infección por el VIH después de haber estado expuesto al virus. Por ejemplo, si alguien tuvo relaciones sexuales sin protección con una persona que vive con VIH o si tuvo un accidente con alguna aguja contaminada sería candidato para el uso de este.

Kauss et al.,²² indican que la profilaxis pos exposición consiste en tomar unos medicamentos antirretrovirales durante 28 días después de la exposición al VIH. Este esquema impide que el virus se establezca en el organismo y cause la enfermedad. La profilaxis pos exposición debe empezarse lo antes posible, preferiblemente dentro de las 72 horas después de la exposición al VIH.

El PEP debería de emplearse solamente en situaciones de emergencia, no está indicado para el uso regular en personas que están expuestas al virus de manera constante, otra indicación a parte de las ya mencionadas anteriormente sería aquellas personas que fueron agredidas sexualmente. El objetivo del tratamiento no es sustituir el uso de métodos de barreras o algún otro método de prevención de enfermedades de transmisión sexual.

La OMS²³ informa que con respecto a los esquemas recomendados por la OMS se indica que el tenofovir combinado con lamivudina (3TC) o emtricitabina (FTC) son los

predilectos, a su vez se debe de agregar otro medicamento como lo es el lopinavir con ritonavir (LPV/r) en caso de pacientes pediátricos se prefiere de base la Zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) con lopinavir reforzado con ritonavir (LPV/r) con una duración de 28 días.

La metodología de PEP se da entender que solo debe de ser recomendado en ciertos casos específicos, los cuales se consideran como emergencias, estos se pueden aplicar en todos los grupos de la población, los cuales van a incluir desde niños hasta pacientes adultos, no obstante al igual que el PrEP este tratamiento no debe de sustituir ni cambiar las otras opciones que hay para evitar el adquirir enfermedades que se dan a través del contacto sexual, la prevención y la educación siempre serán primordial cuando de salud se hable.

Dentro de los principales aspectos de las estrategias a conocer de profilaxis del VIH se tiene los siguiente

- 1) Ningún tratamiento sustituirá el uso de métodos de protección contra las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo VIH
- 2) La eficacia dependerá del tiempo de pos exposición en caso de PEP y del PrEP la adherencia de este.
- 3) Ambos son para personas que no tengan la infección por el VIH-1 pero presentan alto riesgo de adquirir el virus
- 4) El PrEP se puede solicitar en las clínicas de ITS de la CCSS a través de un plan piloto o conseguirlo en el sector privado
- 5) El protocolo de inicio PrEP de la CCSS incluye aquellos hombres que tienen sexo con hombres, mujeres trans y parejas de personas positivas

2.3 Enfermedades de trasmisión sexual

Según el Centro de Control y Transmisión de Enfermedades (CDC)²⁴ establecen que las Enfermedades de Transmisión sexual (ETS) son patologías que se transmiten por medio del contacto sexual entre personas, dentro de las principales enfermedades son el virus del

papiloma humano (VPH), la gonorrea, el herpes genital, el VIH y la sífilis, es importante destacar que una gran variedad de estas patologías pueden no presentar síntomas en sus primeros días, sin embargo estas pueden ir provocando daños a la salud de las personas y van a tener la capacidad de poder contagiarse durante el coito.

Las enfermedades se pueden contraer por medio del contacto sexual, tanto vaginales, como anales u orales con alguna persona que tenga la enfermedad, cualquier persona sexualmente activa puede contraer una enfermedad de transmisión sexual, es de suma importancia saber que para que ocurra la transmisión de algunas ETS no es necesario que haya un acto coital completo.

2.4 VIH: Definición, conceptos básicos

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS)²⁵ se define el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como el ataque al sistema inmunitario, cuya acción es el debilitamiento de los sistemas de defensa contra las infecciones y contra determinados tipos de cáncer. A medida que el virus destruye las células inmunitarias e impide el normal funcionamiento de la inmunidad, la persona infectada va cayendo gradualmente en una situación de inmunodeficiencia. La función inmunitaria se suele medir mediante el recuento de linfocitos CD4.

2.5 Transmisión

La OMS²⁶ define lo siguiente: El VIH tiene un medio de transmisión, es relevante mencionar que las acciones diarias como abrazos, besos, saludos, o el hecho de compartir alimentos, bebidas u objetos personales no es un método para poder adquirir la enfermedad, se menciona que las únicas maneras de tener una posibilidad de contraer el virus son las siguientes; el contacto directo con la sangre, secreciones vaginales, semen, y la leche materna.

2.6 Tratamiento

La terapia antirretroviral según la OMS²⁷ es el tratamiento de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana con fármacos anti-VIH. El tratamiento consiste en una combinación de fármacos (comúnmente llamada "terapia antirretroviral de gran actividad" o TARGA) que suprime la replicación del VIH. Se utiliza una combinación de fármacos para aumentar la potencia y reducir la probabilidad de desarrollar resistencia. La TARGA reduce la mortalidad y morbilidad entre las personas infectadas por el VIH, y mejora su calidad de vida. Los beneficios de la TARGA también incluyen la prevención de la transmisión del VIH mediante la supresión de la replicación del virus en personas que viven con el virus, este beneficio es también definido por la expresión "indetectable igual a intransmisible, o I=I.

2.7 Métodos de diagnósticos

Bekker et al.,²⁸ hacen mención que el método de diagnóstico es una prueba de VIH con el objetivo de identificar la enfermedad de una forma rápida y segura, dando paso a un inicio rápido del tratamiento, con esto podemos lograr tener un beneficio al interrumpir la replicación y la transmisión del mismo, esta enfermedad tiende a presentarse entre 2 y 6 semanas después de la infección con síntomas como mialgias, cefaleas, fiebres, artralgias y linfadenopatías, este virus puede permanecer en fase asintomática por años por eso se debe realizar pruebas que ayuden con el diagnóstico oportuno, es crucial saber que el virus pueda que no se detecte en las pruebas posteriormente al contacto sexual, esto se conoce como periodo de eclipse o de ventana.

El primer paso esencial en el diagnóstico temprano de la infección por VIH es una prueba que va a detectar los anticuerpos ayudando a tener una la atención adecuada y rápida, esto ha dado paso de permitir el inicio rápido del tratamiento antirretroviral para beneficiar tanto a

la persona como a los servicios de salud interrumpiendo la transmisión del VIH. A pesar que la infección aguda por VIH puede presentarse como una enfermedad de características inespecíficas como lo son la fatiga, la odinofagia , ciertos dolores musculares y la formación de linfadenopatía que se presentar inicialmente entre la semana 2 a 6 después de la infección, esta misma tiene la capacidad de permanecer asintomática durante años y su única forma del diagnóstico es a través de ciertos exámenes de laboratorio.

Bekker et al.,²⁸ mencionan que el 2003 se creó un sistema de estratificación de 6 etapas, llamado Feibig, este que permite ver la evolución de este a través de ciertos marcadores y respuestas de los anticuerpos, el VIH se va a detectar a los 10 y 11 días posterior a la exposición ya que el ARN del virus es un marcador valioso. La proteína más abundante de VIH es conocido como el antígeno p24, esta puede aparecer entre los días 4 y 10 con la formación del ARN del virus.

El sistema de estadificación de Fiebig tiene como principio el catalogar la infección en fase aguda por VIH en varias etapas, cuyo fin es ver los resultados que se van a obtener mediante la evolución de las respuestas de los anticuerpos y los marcadores virales que se dan por la replicación, la primera etapa se caracteriza por la formación del ARN del VIH y la cuarta etapa es fase final de la reactividad completa del virión . El ARN del VIH es el primer marcador confiable de infección y se puede identificar entre los días 10 y 11 pos exposición, seguido por el aumento del antígeno p24 que se detecta aproximadamente entre los días 4 y 10.

Bekker et al.,²⁸ hacen referencia que a medida que el virus avanza en el sistema los anticuerpos van aumentado el IgM empieza a desarrollarse alrededor de los 20 días posterior al contacto, cambiando a una respuesta más madura con la aparición de ARN entre los días 2 y 6, es notorio mencionar que el diagnostico en fase aguda sigue siendo un reto para detectar el virus a través de las pruebas diagnóstica, el objetivo en común consiste en realizar la

detección con una prueba altamente sensible y luego confirmar los resultados reactivos que sean altamente sensibles y específicos.

Los anticuerpos IgM comienzan a aumentar alrededor del día 20 después de la exposición y luego cambian a una respuesta IgG más madura que puede detectarse entre 2 y 6 semanas después de la aparición del ARN del VIH. Durante las últimas cuatro décadas, los ensayos serológicos que detectan estos antígenos han mejorado tanto en términos de rendimiento como de ventana de detección, aunque el diagnóstico de la infección aguda por VIH sigue siendo un punto ciego para los que ensayos que incluyen anticuerpos únicamente. Todos los algoritmos de diagnóstico del VIH se basan en un principio común: primero realizar la detección con una prueba altamente sensible y luego confirmar los resultados reactivos con una prueba diferente que sea a la vez sensible y altamente específica.

Bekker et al.,²⁸ comentan que la OMS recomienda que todos los algoritmos de prueba del VIH alcancen al menos un valor predictivo positivo (VPP) del 99% y que realicen una combinación de dos o tres pruebas en serie con una sensibilidad $\geq 99\%$ y $\geq 98\%$ de especificidad, dando a entender este enfoque se puede lograr utilizando dos pruebas en el punto de atención (POC), dos pruebas de laboratorio o una combinación de ellas. La auto prueba del VIH no proporciona un diagnóstico definitivo de la patología, las personas con un resultado reactivo en la prueba deben recibir la prueba de confirmación antes de iniciar el TARGA.

Tabla 1. Características de la prueba del VIH

Tipo	Fuente de antígeno	Periodo de ventana	Característica de la prueba
Primera generación	Viral crudo lisado	8 a 10 semanas	Sólo sensible a IgG. ELISA indirecto (VIH-1)
Segunda generación	Lisado y recombinante	4 a 6 semanas	Sólo sensible a IgG ELISA indirecto VIH-1, VIH-2 Diferencia el VIH-1 y VIH-2
Tercera generación	recombinante y sintético péptidos	2 a 3 semanas	Sensible a IgG/IgM Sandwich-bELISA VIH-1, VIH-2 IgG, IgM
Cuarta generación	recombinante y sintético péptidos	2 semanas	Sensible a IgG/IgM Sandwich ELISA VIH-1, VIH-2 IgG, IgM y p24 No diferencia anticuerpo de antígeno
Quinta generación	recombinante y sintético péptidos	2 semanas	Sensible a IgG/IgM Sandwich ELISA VIH-1, VIH-2 IgG, IgM

			y p24 Anticuerpo separado y resultados de antígenos
Prueba de ácido nucleico	Detección de ARN del VIH-1	10 días	Puede que no lo detecte Infección por VIH-2

Fuente: Tabla tomada de la revista Nature Reviews Disease Primers²⁸

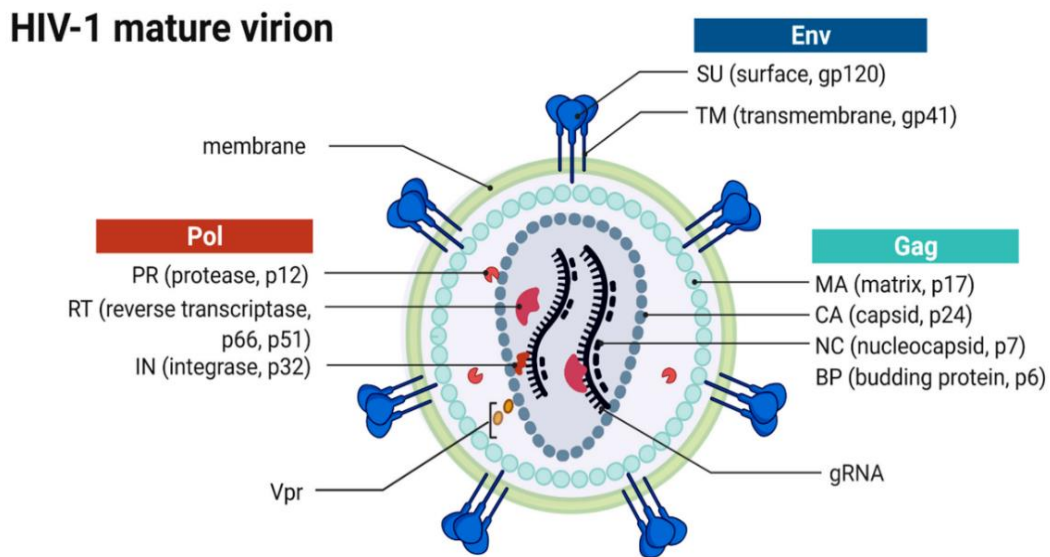
2.8 VIH: Estructura y composición

Heuvel et al.,²⁹ Describieron al virión maduro del VIH-1 como una estructura envuelta en membrana de forma esférica con un diámetro de 120 nm. La membrana esférica es una bicapa lipídica que en ella va a contener ciertas proteínas de la célula del VIH, las cuales gp120-SU y gp41-TM como se logran apreciar en la figura 1, Ambas proteínas están codificadas en el gen Env y se originan a partir de la poliproteína gp160 de Env tras su división, luego se va otra estructura en forma circular llamada membrana, la cual está formada por un núcleo de proteína de matriz, a su vez se va tener una cápside viral está conformado por alrededor de 1500 proteínas de la cápside en forma de cono también llamada p24 . La cápside encapsula dos copias de gRNA y de sentido positivo estabilizados por las proteínas de la nucleocápside p7-NC. El virión maduro alberga las enzimas virales transcriptasa inversa p66, p51, proteasa p10, integrasa p32y la proteína accesoria Vpr que se fundamental para el proceso de maduración del VIH.

Dentro del primer párrafo tenemos la descripción del virón, esta cuenta con una bicapa lipídica que está formada por dos estructuras de tipo glicoproteínas, las cuales son gp120 y gp41 responsable de la unión de virión con la célula hospedadora, por debajo de esa capa tenemos otra capa esférica es que llamada matriz, ahí mismo se va tener una cápside que va a contener el ARN viral, en este caso son 2 copias del virión junto a unas estructuras

enzimáticas responsables que la replicación del virus, esas enzimas son conocidas como la integrasa, la proteasa y la transcriptasa inversa, como dato relevante esas proteínas mencionadas anteriormente forman parte de la acción de algunos medicamentos del TARGA.

Figura 1. Estructura del VIH.



Fuente: tomada de la revista, ARN infeccioso: biología del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), intervención terapéutica y la búsqueda de una vacuna.²⁹

El VIH está conformado por una proteína p24 forma la cápside, por una proteína p17 constituye la matriz, por unas proteínas p6 y p7 forman la nucleocápside, esto envuelto por una bicapa lipídica, a su vez conformado por 3 genes que codifica a las proteínas que ayudan a la reproducción del virus.

2.8 VIH replicación del virus

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, inicia con la unión de las glicoproteínas gp120 de la envoltura al receptor de la célula CD4 y los correceptores de quimiocinas (CCR5 o CXCR4) en la superficie de la célula hospedero²⁹.

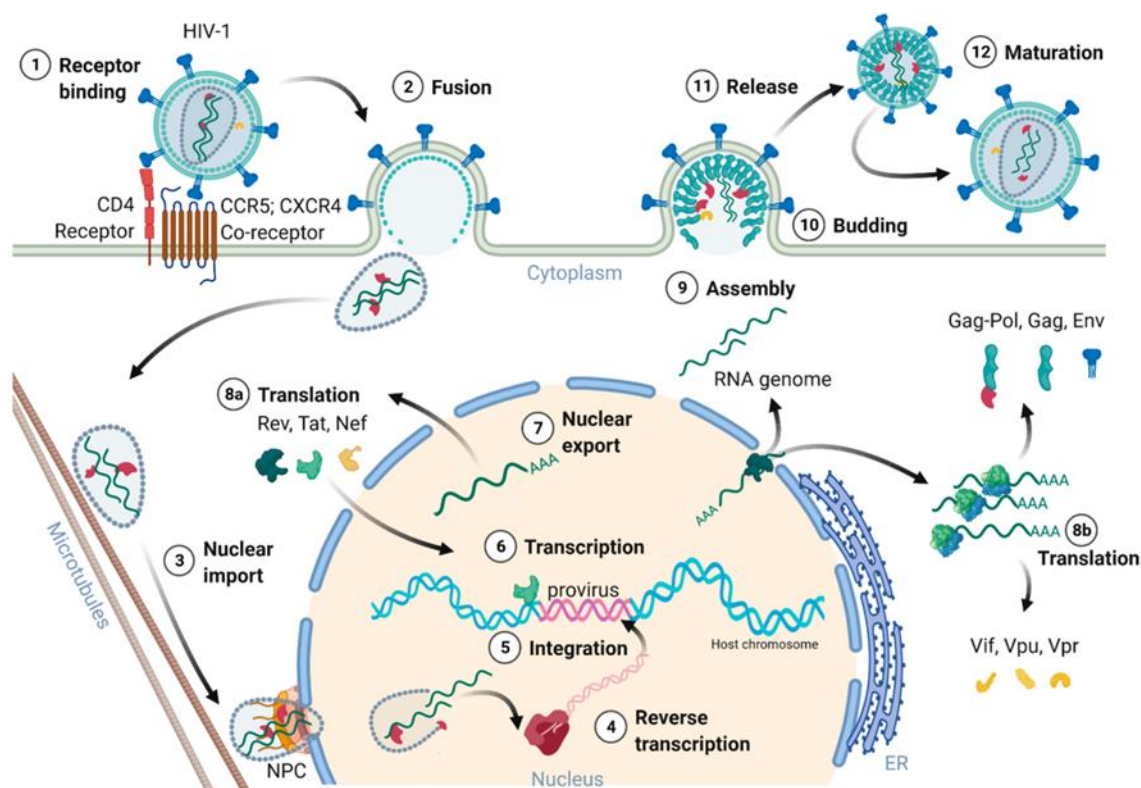
La envoltura de la membrana del virión luego se fusiona con la membrana celular, liberando la cápside viral en el citoplasma, la cápside viaja a lo largo de los microtúbulos hasta el núcleo. La cápside se acopla al complejo de poro nuclear (NPC) y pasa a través del poro hacia el núcleo luego la cápside se elimina de forma incompleta la cubierta durante la entrada hacia la célula, y la transcripción inversa del ARNg viral en el virión se completa dentro del núcleo. La integrasa junto con los cofactores celulares promueve la integración del pro virus en regiones cromosómicas altamente activas del genoma huésped²³.

La proteína Tat va a activar la Transcripción de los genes del virión, como se muestra en la figura 2, luego la proteína Rev va a atraer otras proteínas del hospedero para exportar los ARNm viral que contiene el virión, como se muestra en la figura 2, (8a,8b), posteriormente se inicia la traducción del ARNm del virus este proceso va a ocurrir dentro del citoplasma, como primer paso se van a expresar las proteínas Rev, Tat y Nef, estas van a entrar al retículo endoplasmático, cuya función es empezar a crear modificaciones para la postranscripcional, la cubierta glicosilada va a ingresar a través del aparato de Golgi, y a su vez por las proteasas similares a las funciones de las células gp120 y gp41, en el paso 9 de la figura 2, Dos gRNA virales, Pol, Gag, Env y Vpr se ensamblan para formar partículas nuevas de VIH-1 en la membrana celular, en el paso 10 de la misma figura se van a tener moléculas inmaduras de VIH-1 que van a brotar de la membrana celular. En el paso 11 Las partículas de VIH-1 inmaduras va a salir de la célula hospedadora²⁹.

Durante la maduración, las proteínas formadoras Pol y Gag son separadas por la proteasa viral en sus subunidades, así como las enzimas virales PR, RT e IN. Al finalizar la

maduración, los viriones de VIH-1 recién formados se preparan para la próxima infección de la célula huésped, reiniciando un nuevo ciclo de replicación²⁹

Figura 2. Ciclo celular del VIH.



Fuente: tomada de la revista, ARN infeccioso: biología del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), intervención terapéutica y la búsqueda de una vacuna²³

Con lo mencionado anteriormente y con la figura 2 del ciclo celular detalla la explicación del proceso de la replicación del virus iniciando desde el enlace del virión con las células linfocíticas T, hasta la maduración de la nueva réplica del VIH-1, de forma resumida se menciona la replicación del VIH-1 en los siguientes pasos:

- 1) El VIH-1 tiene un tropismo con los correceptores de las células linfocíticas T, por lo tanto, puede infectar los monocitos/macrófagos, células dendríticas y la microglía.
- 2) El ciclo de la replicación del VIH-1 comienza con la interacción entre la glicoproteína gp120 en la superficie del virus, con los correceptores de los CD4 específicamente los CCR5 o CXCR4.
- 3) La glicoproteína gp41, desencadena el enlace de las de membranas celulares y por consiguiente la entrada de la cápside viral del VIH-1 al citoplasma de la célula de la hospedadora.
- 4) La cápside desaparece, se mantiene proteínas de la matriz, encargadas de convertir el genoma viral en un ADN de doble cadena que forman parte del complejo de pre integración.
- 5) En el núcleo, la proteína integrasa crea el ADN viral de doble cadena en el cromosoma de la célula hospedadora, creando un pro virus.
- 6) El pro virus sirve como molde para la síntesis de ARN virales que codifican proteínas estructurales (Gag y Env), enzimas (transcriptasa inversa, polimerasa e integrasa), así como proteínas reguladoras y accesorias. Este pro virus sirve para dar forma a la síntesis de ARN, que su vez va dar la señal de formación de proteínas reguladores y de complemento.
- 7) El pro virus puede seguir tres acciones, la primera permanecer en estado latente la cual es el mecanismo más importante en esta revisión bibliográfica, la segunda es la multiplicación de manera controlada y la última puede tener una replicación masiva, o sea que no es controlada.
- 8) Van a interactuar el Tat, Gag y Rev, el Tat para la transcripción, el Rev para la expresión del ARN viral, y el Gag para la formación de la síntesis las proteínas virales complementarias, todo lo mencionado anteriormente son mecanismos esenciales para la replicación correcta del virus.

2.9 Reservorios virales latentes

Wang et al.,³⁰ afirma que el significado de latencia se puede decir que es una condición reversible de un estado de infección que no está activa en el momento, aunque pueden ser activados por ciertos mecanismos llamados agentes reversores, pero actualmente

se sabe que los reservorios tienen ciertas restricciones genéticas que dificultan el poder despertarlas de su estado de latencia, las posibles causas serían la falta de factores de transcripción elementales, que actualmente se desconocen, o mecanismo relacionado con la cromatina.

Las células que albergan VIH-1 las cuales son persistente y competente en replicación que a su vez por definición son reversibles, se les conoce como estado de latencia, se mencionada que, aunque se pueden despertar todavía se desconoce cuál sería el mecanismo correcto para hacerlo, se tienen ciertas hipótesis del fallo de los agentes reversores, pero no hay ninguna respuesta definitiva a la causa de este.

Se define como reservorios virales de VIH-1 a todas aquellas células infectadas que contienen el registro completo del virión en de forma inactiva, teniendo la posibilidad de poder replicar aun en pacientes con tratamiento de TARGA con la supresión de la viremia, estos reservorios tienden a permanecer por un periodo muy largo, son células rebeldes que tiene la capacidad de nutrirse por sí mismas, estas células no puede ser atacadas por el sistema inmune debido a su estado de latencia, y el tratamiento no ejercer alguna acción en contra de las células infectadas, las células mayoritariamente afectadas son las CD4³¹.

Las células en estado de latencia van a tener la capacidad de pasar por alto al sistema inmune haciendo imposible que las células de defensa pueden destruirlas, estas células tienen características que las hacen difíciles de erradicarlas, al tener la capacidad de autoabastecerse van a tener una larga vida, asimismo son muy refractarias eso quiere decir que el tratamiento es ineficaz con ellas, haciendo que los reservorios sean la causa principal de la dificultad de se han tenido todos estos años para lograr tener una cura funcional, estas células en su interior albergan material genético del virión del VIH-1 teniendo la capacidad de poder iniciar su replicación en cualquier momento, aun estando el paciente con supresión viral gracias al TARGA.

2.10 Generalidades del sistema inmune

Se menciona que el sistema de inmune que conformado una serie de células que tiene funciones específica contra patógenos del cuerpo, estas células tiene características que de protección a los diferentes sistemas del ser humano, asimismo se va a categorizar en innata y en adaptativa, la innata tiene que ver con los receptores, estos receptores sirve como detectores, que son capaces de detectar las moléculas del organismo a través de su patrón de reconociendo (PRR) eso quiere decir que van a saber cuáles microorganismo pertenecen al cuerpo gracias a los patrones moleculares de los microorganismo (MAMP), esto va a desencadenar en inflamación, por otro lado, tenemos la respuesta adaptativa, esta tiene una función de reconocer a los microorganismos a través de ciertos receptores, los cuales son el TCR Y el BCR, esto se van a tener una especificidad y una conexión por los antígenos microbianos³².

Con respecto a las células que van a pertenecer a la respuesta inmune innata se clasifican en los monocitos, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, macrófagos, células dendríticas y células natural Killer, estas reconocen el MAMP, es importante mencionar que las células dendríticas junto con los macrófagos son la entrada a la respuesta inmune de tipo innata y la respuesta inmune adaptativa, ya que estas van a hacer que células presenten los antígenos de los patógenos a las células T y B, Los linfocitos T cooperadores producen citocinas que activan a las células de la respuesta inmune innata, los linfocitos T citotóxicos causan la lisis de las células infectadas, y los linfocitos B se diferencian en células productoras de anticuerpos. Las células NK son células con línea linfoide que pertenecen a la respuesta inmune innata ya que carecen de receptores generados por recombinación genética³².

De esta manera, se puede definir al sistema inmune como el conjunto de moléculas y células que van a tener la función de poder identificar aquello que es propio del cuerpo y de lo que no lo es, ese proceso se va a dar mediante antígenos propios de ciertas células, estos antígenos se encargarán de identificar todas aquellas moléculas reconocidas por el sistema inmune que forman parte de la composición normal del organismo, los CD4 tiene la habilidad de activar a los macrófagos, por consecuente a los linfocitos CD8 a los linfocitos B para que identifique el patógeno extraño, es relevante mencionar que se tiene dos divisiones en cuanto a la respuesta que genera el organismo, la respuesta inmune innata que está relacionado con la serie mieloide, los cuales son principalmente los monocitos, macrófagos, y las células dendríticas, estas células son de importancia, ya que son reservorios de importancia, por otro lado tienes la respuesta inmune adaptativa, esta viene de la serie linfoide conformado más que todo por linfocitos B, T, NK.

Los linfocitos T son células del sistema inmune adaptativo que maduran en el timo a partir de progenitores linfoides comunes provenientes de la médula ósea. Las subpoblaciones de linfocitos T CD4 y CD8 egresan del timo y viajan a través del sistema linfático para poblar los órganos linfoides secundarios: bazo, ganglios linfáticos²⁵. Los linfocitos T pueden subdividirse en tres subgrupos (Fig.3): linfocitos T cooperadores (Thde helper en inglés o CD4+), linfocitos T citotóxicos (Tc o CD8+) y linfocitos T reguladores (Treg), cuyas funciones principales son en forma muy resumida, cooperar con los linfocitos B³².

2.11 Subconjuntos de células T CD4

Tabla 2. Clasificación de las células TCD4

Clasificación de CD4	Subclasificación	Clasificación por fenotipo o funcional	Marcadores de superficie o citoquinas	Función
Células T ingenuas	Memoria central	Fenotipo	CCR7 CD62L	Respuesta inmunitaria primaria
	Memoria transicional	Fenotipo	CD62L	Respuesta inmunitaria primaria
	Memoria efectora	Fenotipo	CD95	Respuesta inmunitaria secundaria
	Efector terminal	Fenotipo	CD45RA	Respuesta inmune secundaria
	Residente	Fenotipo	CD69 CD103	N/A
	Th1	Funcional	IFN- γ e IL-2	Inducen la diferenciación y proliferación de linfocitos T citotóxicos (CTL) y contribuyen a

Células T de memoria				la activación de macrófagos
	Th2	Funcional	IL-4	Coordinan la respuesta inmunitaria frente a grandes patógenos extracelulares, como parásitos y helmintos
	Th17	Funcional	IL-17	Contribuyen al control inmunológico de una variedad de patógenos, incluidos <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Citrobacter rodentium</i> y <i>Salmonella</i> , principalmente a través del reclutamiento de neutrófilos
	Th22	Funcional	IL-22	Se relacionan con enfermedades inflamatorias de la piel

Células reguladoras	T	Funcional	IL-10 y TGF- β	Inducen durante prácticamente todas las infecciones y contribuyen a la progresión del tumor al suprimir la inmunidad contra el cáncer
Células auxiliares	T	Funcional	e IL-21 e IL-4	Se encuentran en folículos de las células B de los órganos linfoides secundarios y contribuyen a la maduración de las células B

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia^{23,33}.

2.12 Los linfocitos T auxiliares (Th) CD4 +

Itay et al.,³³ Mencionaron que los linfocitos T auxiliares (Th) CD4 + desempeñan un papel central en el sistema inmunitario y llevan a cabo múltiples funciones, incluida la activación, coordinación, modulación y regulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Estas diversas funciones de las células Th son necesarias para lograr respuestas inmunitarias efectivas contra una variedad de patógenos diferentes, manteniendo la auto tolerancia y evitando ataques no deseados contra los propios tejidos La regulación de las respuestas inmunitarias por parte de las células Th se logra a través de la secreción de citocinas específicas que, junto con un factor de transcripción regulador "maestro", definen el subconjunto respectivo de células Th y sus funciones y atributos especializados.

Zhao et al.,³⁴ Dicen que linfocitos T CD4 + son un elemento clave de la inmunidad adaptativa, actuando para dirigir y mejorar las funciones de las células innatas, las células B y las células T CD8 + en respuesta a diversos patógenos. Después de la infección, las células T CD4 + vírgenes proliferan y tienen el potencial de diferenciarse en al menos siete subconjuntos T auxiliares (TH) funcionalmente distintos con funciones efectoras únicas dentro de la circulación, los órganos linfoides secundarios (SLO) y los tejidos infectados.

Zhao et al.,³⁴ Mencionan que las células T de memoria se han dividido convencionalmente en células de memoria central (T CM), que circulan entre la sangre y SLO, y células de memoria efectoras (T EM), que pueden migrar de la sangre a tejidos no linfoides. Durante la última década, ha surgido evidencia de un nuevo subconjunto de células de memoria llamadas células T de memoria residentes en tejidos

Itay et al.,³³ Afirman que, aunque se sabe mucho sobre la función efectora de las células Th, las funciones y la biología de las células T CD4 + de memoria son más complejas

y menos conocidas. Además, la función de las células T CD4 + de memoria en el montaje de una respuesta inmunitaria sólo puede definirse parcialmente por el subconjunto Th precursor a partir del cual se originó la respuesta inmunitaria primaria. Los diferentes subconjuntos de células T CD4 + de memoria generan una capa adicional de complejidad durante la respuesta inmunitaria primaria . Las células T de memoria generalmente se subdividen en tres poblaciones principales: células T de memoria central (T_{CM}), células T de memoria efectoras (T_{EM}), y células T de memoria residentes en tejido.

2.13 Distribución de reservorios latentes de VIH-1

Itay et al.,³³ Comentan que las células afectadas, y las más estudiadas son las CD4 de memoria, estas han sido tema de discusión debido a su estado de fisiología que se caracteriza por su actividad de reposo, en esta se ha investigado su acción de memoria y el efecto que genera, cuando se tiene una célula de cd4 maduras pero tempranas se les conoce como células T ingenuas, cuya función principal es que tiene un gran potencial de proliferar y una vida media larga, cuando tiene exposición a un antígeno, se van a diferenciar en células T de memoria central, de memoria transicional, de memoria efectora y células diferenciadas terminalmente, estas células van a tener ciertos marcadores de superficie celular que incluyen CD45RA, CD45RO, CCR7 o CD62L.

Las células de memoria central son considerada principal de los reservorios latentes del VIH-1 debido a su abundancia y larga duración, en los estudios se logró demostrar que las células de memoria efectoras, contienen gran parte de los reservorios del VIH, aunque la vida es más corta, pero tiene una tasa de replicación más alta, las células diferenciadas transicionalmente contiene de manera baja reservorios del virión con ADN de manera integrada, Las células T de memoria residentes están ampliamente distribuidas en los tejidos, pero solo en un área limitada.

2.14 Reservorios virales: células y sitios anatómicos

Tabla 3. Principales reservorios del VIH, ubicación y duración.

Línea celular	Marcadores	Reservorios de tejido	Duración de vida
Linfocitos T CD4 +	CD4, CD45, CXCR4, CCR5/CCR3	Sangre periférica, tejido linfático, tracto gastrointestinal.	1 a 3 años.
Linfocitos T CD8 + citotóxicos	CD8	Sangre periférica, tejido linfático, tracto gastrointestinal.	1 a 3 años.
Monocitos	CD4, CD14, CD16, CD52, CXCR4	Sangre periférica, tejido linfático.	4 a 7 días
Macrófagos	CD4, CD13, CD11b, FcγR	Sangre periférica, tejido linfático.	2 a 24 meses
Dendrocitos	CD4, CD16, CD14, CD1c, CD141	Sangre periférica.	2–14 días
Microglía	CD4, CD45, CD11b, P2RY12	Sistema nervioso central	2 a 3 años
Astrocitos	CD44, GLAST, ACSA	Sistema nervioso central	Meses
Macrófagos perivascuales	CD4, CD45, CD206	Sistema nervioso central	Meses
Macrófagos adiposos	CD4, CD206, CD14	Tejido adiposo	2–24 meses
Células de Kupfer	CD4, CD68, CD11b	Hígado	3 a 4 días

Langerhans epidérmico	CD4, CD1a, CD207	Piel epidermis, tracto genital	Meses
Células epiteliales	CD146, CD326	Tracto genital, tejido mamario	Años
Célula madre y progenitora hematopoyética	CD4, CD34, CD133	Medula ósea	Años

Fuente: tabla tomada de la revista *Célula Mol Life Sci* ³⁵

2.15 Sitio de los reservorios virales

McManus, et al.,³⁶ narran que la transmisión del VIH-1 se va a diseminar a los ganglios linfáticos en un corto periodo de tiempo, en cuestión de días, posteriormente llega al torrente sanguíneo y de ahí le va tomar aproximadamente de una a dos semanas distribuirse por todos los sistemas del cuerpo humano. Ese resultado hace que VIH establezca reservorios en diferentes sitios anatómicos, incluidos el Sistema Nervioso Central, los órganos de tejidos linfoides como lo son el timo, los ganglios linfáticos, tejido linfoide asociado al intestino (GALT) y el bazo, así mismo afecta a la médula ósea, los pulmones, los riñones, el hígado, el tejido adiposo, el tracto gastrointestinal y los sistemas genitourinario. La persistencia que va a tener el VIH con capacidad de replicación de las estructuras mencionados, esto incluso a pesar de la acción que ejerce el TARGA al poder disminuir la replicación del VIH, lo descrito anteriormente hace referencia al principal problema, que es la eliminación del virus.

2.15.1 Órganos linfoides

Mzingwane et al.,³⁷ Mencionan que luego de la exposición inicial al antígeno se va a presentar las células de defensa el VIH se presenta a los linfocitos T, lo que va comenzar como una respuesta de tipo inmunitaria adaptativa, el virus se enlazan con las CD que está en su forma inmadura en el tracto genital, lo que permite ingresar a las células de CD4 tiene la capacidad de ingresar a los tejidos linfoides, ahí mismo el VIH se da la replicación en las

células CD4+ en los ganglios linfáticos antes de que las células T infectadas y los virus libres ingresen al sistema circulatorio y se propaguen al torrente sanguíneo, por consiguiente a los tejidos en especial a órganos relacionados con el sistema inmunitario como lo son la médula ósea, el tejido linfoide asociado con el intestino (GALT), y el timo, la replicación es persistente a pesar de la TARGA por la baja penetración y concentración del tratamiento que este va a ejercer dentro del tejido linfático.

2.15.2 Tracto gastrointestinal

Mzingwane et al.³⁷ también afirman que la persistencia del VIH en GALT es de larga data, ya que se ha descrito con evidencia científica que a pesar de haber pasado diez años con TARGA, se halló la infección de las células a nivel de sangre periférica, siendo un sitio de importancia para los reservorios virales, teniendo un lugar perfecto para la replicación del virus, también se demostró que es un mecanismo de persistencia del VIH, y que el GALT puede ser un sitio de activación inmunitaria que es causada por la activación del antígeno de las células T y B en reposo, dando como acción la proliferación y un mayor recambio del VIH.

Lo mencionado anteriormente nos indica lo siguiente:

- 1) El tracto gastrointestinal especialmente el GALT es un reservorio principal del cuerpo humano.
- 2) Los reservorios virales en esos sitios tienen una duración de más de diez años según los estudios realizados.
- 3) Las células T y B pueden ser un mecanismo de persistencia del VIH.
- 4) El TARGA tiene un impacto bajo sobre el GALT.

Además de los linfocitos T CD4+, los macrófagos del GIT y las CD foliculares también pueden contribuir significativamente al tamaño del reservorio del GIT. Teniendo en cuenta el gran tamaño de la mucosa asociada al TGI, se ha

informado que estas células son una fuente importante de ARN viral en ese reservorio.

2.15.3 Hígado

En un estudio de prueba cuyo objetivo es abordar la capacidad de replicación en los macrófagos hepáticos humanos (LM), dónde se hace referencia que hasta el 90% de todos los macrófagos tisulares se encontró evidencia de VIH-1 en LM de una persona que tomó TAR de supresión durante hasta 11,7 años, así mismo se halló que hay persistencia a pesar de la infección por VIH-1 y que liberan viriones durante meses in vitro. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, no encontró evidencia suficiente de que los LM contuvieran virus competentes para la replicación, ni se pudo concluir que estos virus tengan el mecanismo para la propagación de manera sólida³⁸

2.15.4 Sistema Nervioso central

Mzingwane et al.,³⁷ han descrito diferentes vías por las cuales el VIH puede ingresar a las diferentes zonas del cerebro, como es el acceso a través de la barrera hematoencefálica, incluyen los plexos coroideos y el líquido cefalorraquídeo.

En la revisión mencionan que el VIH ingresa al Sistema Nervioso Central, el virión va tener acceso a las diferentes estructuras como lo son principalmente las células de la microglía y macrófagos, estas células van a expresar el corrector CCR5 y el receptor primario que va hacer el CD4. Se establece que hay células del SNC que no tienen el receptor CD4 primario, como los astrocitos, sin embargo, esas células también pueden infectarse con el VIH, aunque los mecanismos implicados en ellos no se han descubierto, se ha estudiado a pacientes post mortem donde hay presencia de ADN viral en las células de la microglía, no obstante , se desconoce si tiene el ADN del virión puede activarse para su replicación.

En el caso del LCR se logró encontrar material del ADN proviral, y se encontró que el VIH tiene la capacidad de estar detectable en el líquido cefalorraquídeo por más de diez a pesar de la terapia antirretroviral de gran actividad, por lo que hay suficiente evidencia para decir que el SNC es un centro importante de reservorio de la patología, aunque su nivel de multiplicación es bajo, se menciona que los niveles de la TARGA son ineficientes aun con niveles aceptables del tratamiento, por lo que indica que a pesar que el paciente tenga una carga viral baja podrían haber síntomas neurológicos.

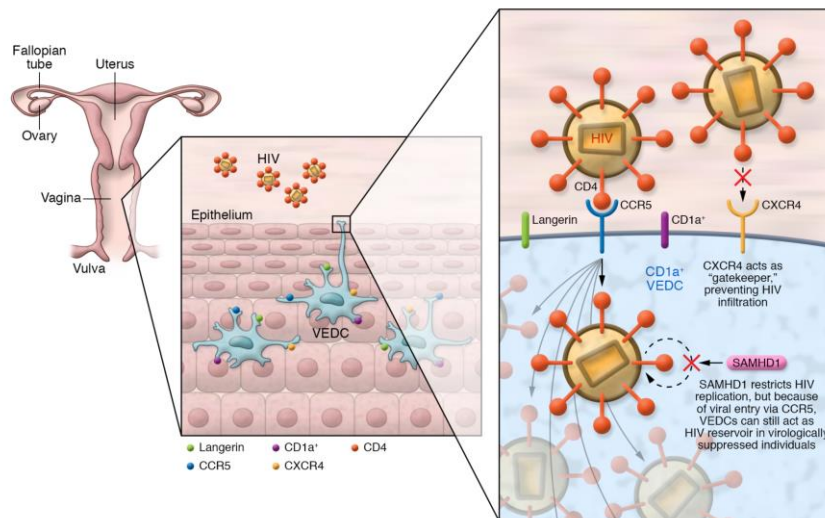
Lo anterior afirma que el SNC es un lugar donde se pueden encontrar varias células que van a actuar como reservorios del virus, así mismo se da a entender que el tratamiento tiene ciertas limitaciones, aún con un buen nivel del medicamento en el Sistema Nervioso Central el VIH es capaz de sobrevivir, y tiene la habilidad de seguir con su replicación, por lo que es importante seguir con nuevas estrategias terapéuticas para lograr a erradicación del mismo, ya que la patología todavía después de un largo periodo de tiempo, todavía tendría la capacidad de provocar alteraciones en las células del cerebro, esto nos indica que la TARGA no puede prevenir ciertas enfermedades relacionadas con el VIH.

2.15.5 Sistema Genital femenino

Las células de Langerhans (LC) se encuentran probablemente entre los primeros objetivos de la infección en la etapa aguda, debido a su localización en los tejidos de las mucosas. En su investigación reciente, Caucheteux et al.,³⁸ estudiaron la infección por VIH-1 en CD epiteliales vaginales (VEDC), llamadas CD1a, este estudio indica que el VIH-1 que usa CXCR4 se replica mal en los VEDC, pero que los VDEC respaldan una replicación más alta para el VIH-1 que usa cepas CCR5, Los VEDC expresan SAMHD1, que actúa como una restricción celular al VIH-1 como lo demuestra en la figura 3, sin embargo, el VIH usa el CCR5 para su enlace.

El párrafo anterior hace mención a las células epiteliales vaginales donde estas puede tener un mecanismo de defensa al no ser infectados de manera eficiente por cepas de VIH-1 que usan CXCR4, pero se relató que la fase de enlace de puede dar a través del correceptor CCR5 como un sitio alternativo haciendo referencia que el VIH-1 pueden estar presente incluso en mujeres en estado indetectable, por lo tanto, son reservorios potenciales del virus.

Figura 3. Mecanismo de acción de las VIH en las células epiteliales Vaginales



Fuente: Imagen tomada de la referencia ³⁸.

Las células epiteliales vaginales (VDEC) tienen receptores CCR5 el cual el virión aprovecha para iniciar el enlace y posteriormente la replicación, la SAMHD1 que expresa las células mencionadas funciona como un factor de protección.

2.15.6 Sistema Respiratorio

Los estudios sugieren que a las pocas horas de la de transmisión del virus, el VIH comienza a multiplicarse en los tejidos linfoides de tipo mucosos, submucosos y de drenaje. Uno de los principales órganos afectados en fases agudas es el pulmón, siendo un órgano temprano de la diseminación del virión, se sugiere que sería por la gran cantidad de flujo

sanguíneo que conlleva el órgano, por lo que se afirma que mencionada estructura es un reservorio de importancia y de estudio³⁹.

Al llegar al pulmón, el virión se fija en múltiples tipos de células defensas ya conocidas, como células T CD4, y así mismo afectan a los macrófagos alveolares, aunque el VIH infecta principalmente a las células T CD4, que representan un aproximado de 6% del total de células del lavado bronco alveolar (BAL) en no fumadores sanos, los macrófagos alveolares van a representar un 85% del total de células BAL, estas células están infectadas, ya que la mayoría de las infecciones agudas por VIH-1 son causadas por la acción del tropismo CCR5³⁹.

En una investigación dado Meziane et al.,⁴⁰. Relataron que las células T dentro de los pulmones siguen siendo mayores que en la sangre de aquellos pacientes con el virus de la inmunodeficiencia que reciben TARGA eficaz a largo plazo, lo que da a comprender que los pulmones son responsables de la persistencia de los reservorios de VIH de larga duración.

En los dos estudios realizados anteriormente, se explica que el pulmón es un reservorio que persiste a pesar del tratamiento, se menciona que son uno de las primeras estructuras de importancia en las primeras horas de la transmisión del VIH, dado al alto nivel de vascularización del lugar y que las células afectadas en su mayoría son los macrófagos alveolares.

2.15.7 Sistema genital masculino

Un estudio detallo que los macrófagos uretrales son un reservorio de importancia para el VIH-1, las células tiene la capacidad de multiplicarse en los tejidos del pene de personas infectadas con el virión , estos tejidos fueron analizados en el órgano reproductor masculino,

fueron examinados durante una cirugía electiva de reasignación de género, en personas infectadas por el virus que se encontraban con TARGA, donde su carga viral era menor a 50 copias, es decir que se encuentra indetectables a nivel plasmático⁴¹.

En esa misma investigación se observó que los macrófagos CD68 y los T CD3, se identificó que los macrófagos uretrales son la población principal que contiene el ADN del virión integrado. Además, el ARN del virión se detectó en los macrófagos CD68, pero no en las células T CD3 de los tejidos uretrales del VIH-1 en aquellos pacientes con el TARGA, lo que demuestra que el ARN del virión persiste en los macrófagos uretrales durante la supresión con el tratamiento farmacológico⁴¹.

En los estudios mencionado en los dos párrafos anteriores, relatan al órgano reproductor masculino como un reservorio afectado principalmente por los macrófagos CD68, estos persisten a pesar de la TARGA y de la carga viral suprimida, dicha investigación se dio en pacientes con cirugía de reasignación de género, logrando tomar muestra para posteriormente dar con los resultados mencionados anteriormente.

2.15.8 Sistema Genitourinario

Debido a que las células epiteliales renales carecen tanto del receptor CD4 + como del CCR5, los correceptores CXCR4 son necesarios para la infección por virus libres de células, mostramos que además de las células T, los macrófagos pueden transferir el VIH-1 a las células epiteliales renales y, por lo tanto, podrían contribuir a la propagación viral dentro del riñón a la luz del infiltrado intersticial inflamatorio. Estos resultados respaldan un escenario en el que los macrófagos infectados presentes en el tejido renal podrían iniciar o perpetuar la infección al transferir el virus a las células epiteliales renales, que a su vez pueden infectar células linfoides susceptibles. Además, una vez infectadas, las células epiteliales renales pueden sufrir una proliferación clonal, con o sin silenciamiento

transcripcional, lo que proporciona un mecanismo para la persistencia del VIH-1 en el riñón⁴².

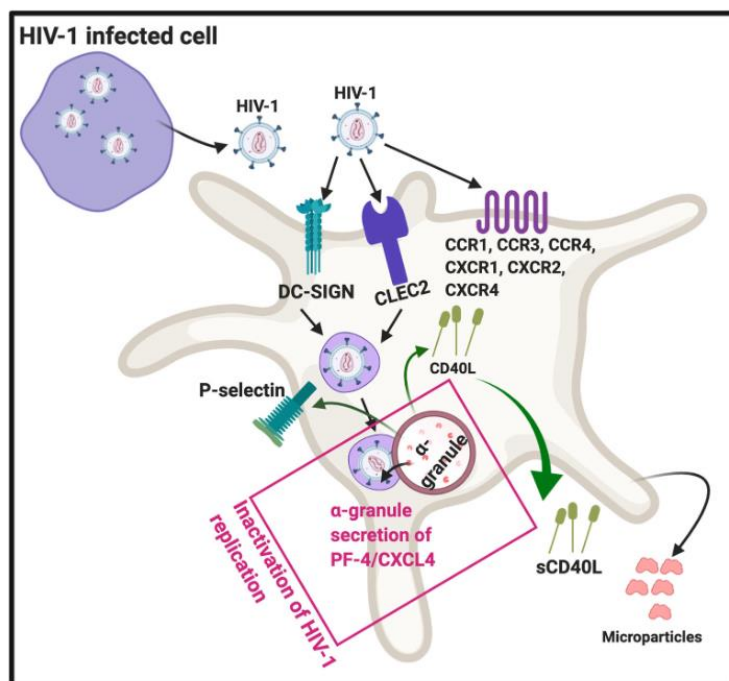
El virus al iniciar el enlace necesita un medio de unión, dado que las células epiteliales renales no cuenta con el correceptor CCR5, el VIH buscara otro sitio de unión para iniciar la replicación como es mencionado en el párrafo anterior, las células epiteliales tienen varios mecanismos de multiplicación, se describe que uno de esos mecanismos se da por medio de la transcripción, esta puede ser con silenciamiento o no, proporcionando varias vías de infección haciendo que sea más sencillo que se dé la persistencia del virión en el tejido renal, se dice que los macrófagos serían los responsables de transferir el material genético a las células renales, y así mismo estos pueden infectar a tejido linfoide, haciendo aún difícil el accionar del tratamiento actual, puesto que la acción farmacológica es de poca utilidad a la hora de ingresar a las células latentes.

2.16 Células implicadas en transmisión del virión del VIH

2.16.1 Plaquetas

En una investigación, se utilizó una microscopía electrónica de transmisión clásica se visualizó que el VIH-1 tanto en plaquetas como en monocitos en donantes de VIH suprimidos con TARGA. El estudio sugiere que, debido a la proximidad de las plaquetas y los monocitos, se produce un ciclo de vida alternativo del ciclo del VIH-1 dentro de los monocitos y las plaquetas sin la necesidad de una replicación activa bajo tratamiento. Se halló que están respaldados por la falta de partículas detectables de VIH-1 en plaquetas derivadas de donantes no infectados con VIH lo que sugiere que las plaquetas pueden servir como un portador oculto subestimado para el VIH-1 y deben considerarse en los estudios y ensayos de eliminación del VIH⁴³.

Figura 4. Mecanismo de acción del VIH en las plaquetas



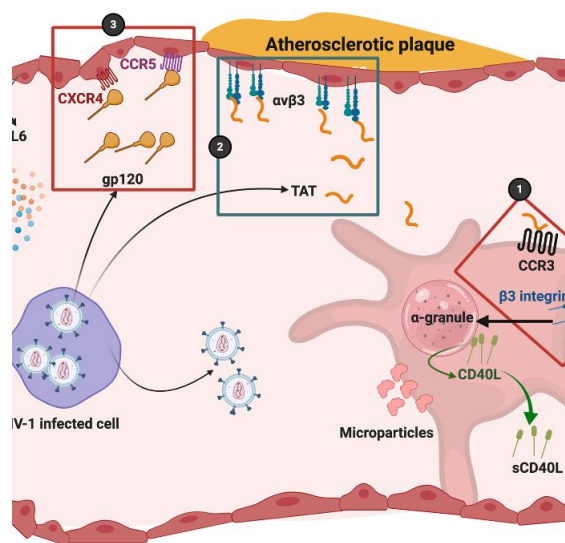
Fuente: Imagen tomada de la referencia ⁴⁴.

El virión se fija con las plaquetas, lo que va a resultar en una activación y formación de micropartículas, se va a tener ciertos receptores en las plaquetas el que se sabe que se unen a virus, los receptores a los cuales el VIH-1 interactúa son a las quimiocinas CC tipo CXCR1, CXCR2, CXCR4, así como receptor de quimiocinas CC tipo 1, 3 y 4

2.16.2 Células endoteliales

Sus partículas del factor activador trans (Tat) interactúan con las plaquetas y las células endoteliales. Se sabe que la formación de placa aterosclerótica causa daño endotelial y se muestra aquí para indicar un área de daño endotelial. Tat se expresa en células infectadas con VIH-1 y activa las plaquetas a través del receptor de quimiocinas CCR3 y la integrina $\beta 3$. Tat se une al receptor de integrina de células endoteliales $\alpha v \beta 3$, así mismo la gp120 se une a los receptores de células endoteliales CXCR4 y CCR5⁴⁴.

Figura 5. Reservorio viral de las células endoteliales.



Fuente: imagen tomada de la referencia⁴⁴.

La proteína Tat se expresa en las células infectadas con el virión del VIH, a través del receptor CCR3 y $\alpha\beta 3$, así mismo a los la gp120 se uno a los receptores CXCR4 Y CCR4 de las células endoteliales.

2.16.3 Macrófagos

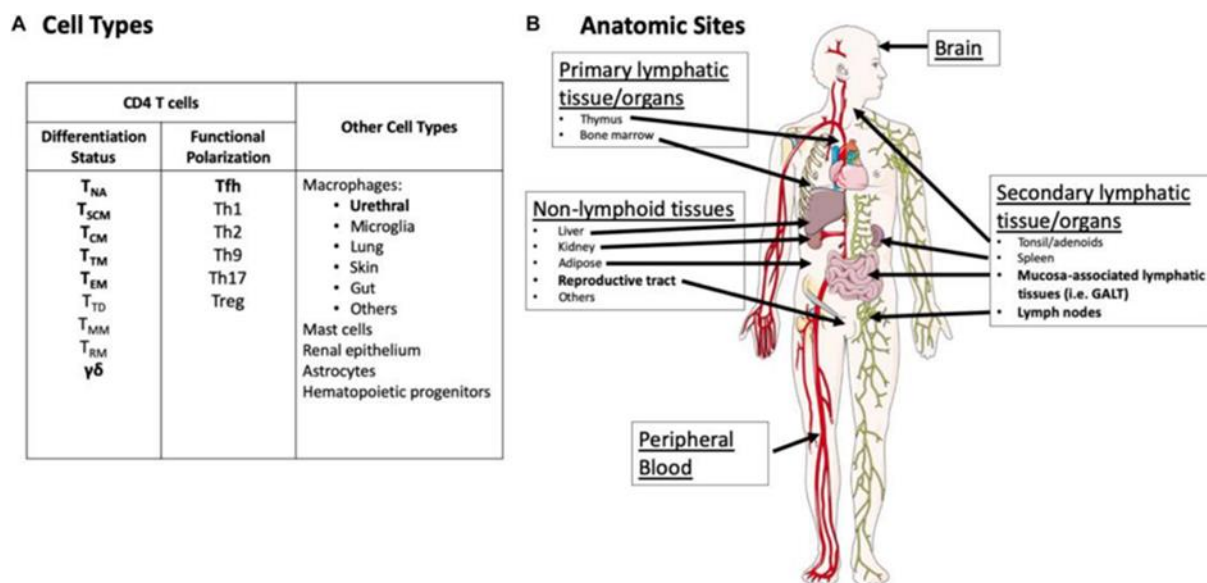
Saldana et al.,⁴⁵ Hacen referente a los monocitos, y mencionan que a partir de esas células van a originar a los macrófagos cuando estos dejan la circulación sanguínea, ellos van a entra en una etapa de diferenciación, cada macrófago va a tener una función heterogénea, esto permite identificar a los patógenos para poder atacarlos, los macrófagos van a producir una serie de citoquinas, como son el factor de necrosis tumoral alfa, los IL-1, IL-6, asimismo estas células tiene la capacidad de producir especie reactivas de oxígeno (ROA), esto dará la habilidad de crear óxido nítrico que va a tener una acción contra las bacterias que hayan sido fagocitadas, la heterogénea se debe a los a su orígenes del mismo, o sea a los monocitos. Según Saldana et al.,⁴⁵. Los macrófagos pueden migrar y circular entre casi todos los tejidos, buscando la presencia de patógenos y eliminando células muertas.

Caballero et al.,⁴⁶ Narran que los macrófagos son permisivos para la infección productiva con el VIH y una fuente de importante viral para la transmisión a otros tipos de células, entre esas células están presentes las células T. En contraste con el agotamiento típico de las células T CD4 , los macrófagos no disminuyen en número, son resistentes a la apoptosis, sobreviven a la replicación viral y albergan ADN viral integrado y no integrado en un estado de latencia. En pacientes con terapia antirretroviral (TARGA), los macrófagos sirven como reservorios ya que el VIH persiste en estas células y está protegido contra varias respuestas antivirales del huésped; mientras que posteriormente responde muy mal a la TARGA. Dado que los macrófagos infectados por el VIH no son eliminados por las células T CD8, células de defensa , ni el TARGA que actualmente se utilizada tienen la capacidad de destruir el reservorio latente.

2.16.4 Microglía

Mohammad et al.,⁴⁷ Mencionan a la microglía como los macrófagos del tejido normal del cerebro, que proceden de los progenitores del saco vitelino, y conoce que interactúan ampliamente con las células del parénquima cerebral, esto incluye a las neuronas y los astrocitos, donde van a realizar funciones vitales . En la infección por VIH, sospecha que la microglía puede contribuir a la disfunción del SNC, a través de una activación excesiva de las citoquinas o de una actividad descontrolada, se hace mención que la microglía permanece a las células del reservorio a nivel del sistema nervioso central.

Figura 6. Sitios anatómicos de los reservorios virales y sus células.



Fuente: imagen tomada de la revista Microbiol frontal; Nuevas fronteras en la medición y caracterización del reservorio de VIH⁴⁸.

Se sabe que hay varios tipos de reservorios de VIH. (A y B) Hay varios sitios anatómicos (A) que están poblados por células infectadas por el VIH (B), estas son zonas son grandes reservorios virales, El virión integrado contenido dentro de estas células (A) van a tener mecanismos de infección para desarrollar nuevos reservorios.

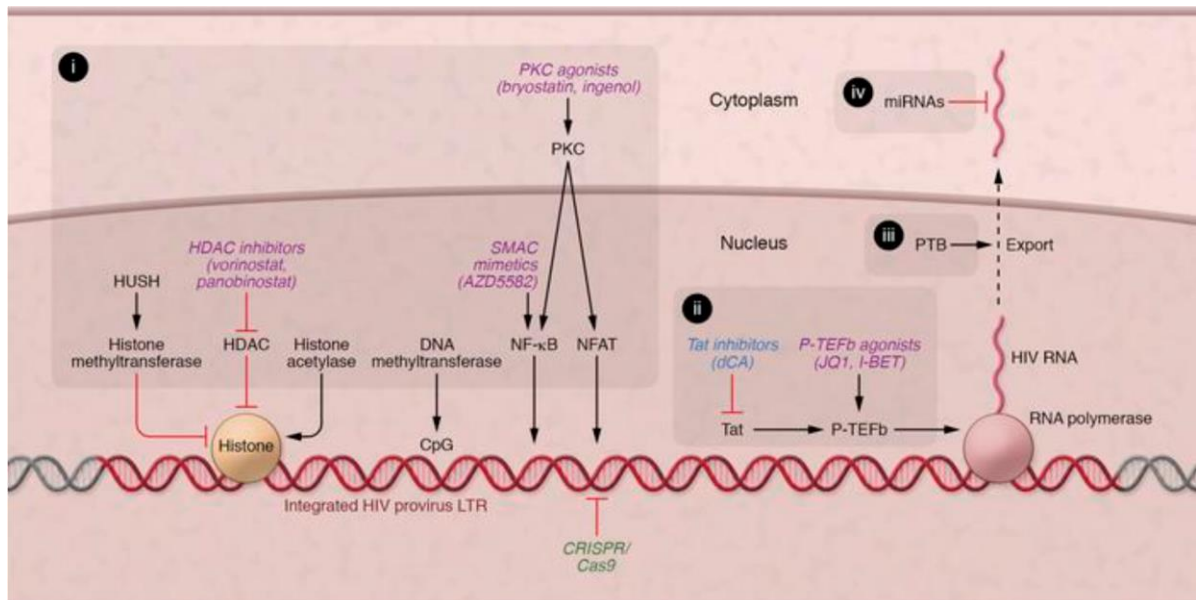
2.18.1 Mecanismos moleculares que regulan la latencia del VIH

Afirman que la latencia del del VIH está regulado por ciertas acciones que son las siguientes:

- 1) El inicio de la transcripción del VIH, estas tienen que ver con la acetilación/desacetilación de histonas, factores de transcripción y metilación de histonas y del ADN.
- 2) Factor de elongación de la transcripción b y de la proteína Tat.

- 3) Exportación del ARN del virión, con acción de una proteína de unión llamada poli pirimidina [PTB].
- 4) Degradación del ARN del VIH.

Figura 7. Mecanismos de latencia del VIH.



Fuente: imagen tomada de la referencia⁴⁹.

Mora⁵⁰. En su tesis hace mención que existen varios mecanismos que están involucrados con la formación de células latentes del VIH-1, uno de ellos son las estructuras de cromatina, estas son mediadas por la actividad de las histonas deacetilasas y proteínas cuya función son de regulación, se menciona que la falta de factores de transcripción de la célula infectada es fundamental para la erradicación de este, la falta del factor de elongación de la transcripción puede ser una de las razones. También se menciona que la latencia tiene relación con la regulación de la actividad transcripcional del VIH que va hacer medida por los nucleosomas, específicamente nuc-0 y nuc-1 que se encuentran dentro del virión Estos nucleosomas ocupan los sitios de unión de varios factores de transcripción necesarios para la expresión génica del VIH. El mantenimiento de nuc-1 depende del estado de acetilación de

las histonas, por lo que los inhibidores de la histona deacetilasa promueven la remodelación efectiva de nuc-1 y en consecuencia la activación de la transcripción del VIH.

Mora⁵⁰. También describe la metilación del ADN como otro mecanismo que colabora con el mantenimiento de la célula infecta con el genoma del HIV-1, se vio que la metilación in vitro de las islas CpG que están el sitio de inicio de la transcripción del HIV-1 conlleva a la latencia del virus, asimismo, otro factor que contribuye a la latencia es la interferencia producida por la actividad promotora de la transcripción del hospedador que evita la transcripción efectiva del virión.

2.19.1 Medicamentos antirretrovirales en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

2.19.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos

Se refieren aquellos fármacos cuya función van a inhiben la transcriptasa inversa del VIH mediante el mecanismo de competencia con nucleósidos, de los que se diferencian sólo por cambios menores a nivel de la molécula de ribosa. Estos se van a anclar a nivel de la cadena del ADN viral evitando la elongación y, por tanto, también la replicación del virión. Durante el proceso se va a necesitar ciertas fosforilaciones dentro de la célula para su activación, en este proceso se utilizarán tres, no obstante, el tenofovir que un análogo de nucleótido solo se van a necesitar 2 fosforilaciones para interrumpir la elongación⁵¹.

Durante el metabolismo de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN) estos no van a tener interacción con el citocromo P450 del sistema enzimático, por lo que estos medicamentos no van a favorecer con que se produzcan reacciones de interacciones metabólicas de importancia, este tipo de fármacos va a presentar efectos adversos, dentro de los cuales el principal es la toxicidad mitocondrial⁵¹.

2.19.2.1 Abacavir (ABC)

La dosis de abacavir en el adulto es de 300 mg/12 h o 600 mg/24 h, se puede encontrar en el mercado como Ziagen® que contiene comprimidos de 300 mg, también se comercializan con otras ITIAN, estas van a contener lamivudina 150mg, o zidovudina 300mg con el nombre de Trizivir®⁵¹.

2.19.2.2 Emtricitabina (FTC) y Lamivudina (3TC)

La emtricitabina se encuentra en una dosis de 200mg comercializada como Emtriva®, la dosis inicial en adulto es 200mg cada 24 horas en tabletas y 240mg cada 24 horas en solución oral, con una biodisponibilidad de un 75% para oral y de un aproximado del 93% para la presentación en tabletas. La 3TC se encuentra como Epivir® en tabletas de 150 mg y 300 mg y en solución oral con 10 mg/ml 240 ml, la dosis de lamivudina en el adulto es de 150 mg cada 12 horas, o en caso de solución oral 300 mg cada 24 horas⁵¹.

2.19.2.3 Tenofovir (TDF)

Por su parte Ribera E et al⁵¹ en su revisión mencionan que el tenofovir se comercializa como Viread® con un contenido de 245mg, está también se puede encontrar con emtricitabina, como Truvada o como Atripla, se utiliza ampliamente en diferentes esquemas ya mencionados, está indicado también para el tratamiento de la hepatitis B crónica, con una dosificación de 245mg de cada 24 horas, con respecto a su biodisponibilidad que recomienda ingerir con alimentos en casos de tener dificultad para deglutir esta se puede deshacer el medicamento y consumirlo en 100ml de jugo de uva, naranja o agua, se recomienda en aquellos pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B no suspender el tratamiento para evitar empeoramiento por el virus de la hepatitis, este compuesto se excreta a nivel renal en un aproximado de 80%, por lo que quiere ajuste en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica.

2.19.3 Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)

Los ITINN se van a enlazar directamente y de forma reversible al sustrato de la transcriptasa inversa reduciendo la actividad de la polimerasa e impide la síntesis de ADN como del ARN. Su metabolismo es a través del citocromo P450, a nivel de CYP3A4 esto va conllevar a problemas con diferentes medicamentos por la alta interacción con pérdida de la efectividad de varios fármacos, entre los principales tenemos los macrólidos como lo son la claritromicina, ciertos anticonceptivos orales y algunos antimicrobianos como lo son el ketoconazol⁵².

Dentro de las características farmacocinéticas tenemos los de primera generación, que son el nevirapina de 200mg con metabolismo hepático, el efavirenz de 600mg, este puede presentar exantema durante el inicio del tratamiento, se asociado este último a problemas de insomnio, mareos, sueños vívidos debido a que puede afectar el sistema nervioso central, dentro de los segunda generación, vamos a tener el etravirina y rilpivirina, el primero con una dosis de 200mg, con metabolismo predominantemente en heces, y el segundo con una dosis recomendada de 25 mg con una biodisponibilidad que aumenta con el consumo de alimentos. La hepatotoxicidad puede presentarse con leve frecuencia con nevirapina⁵².

2.19.4 Inhibidores de la proteasa (IP)

Se describe que los IP se van caracterizar por un grupo de fármacos que van a presentar en común la eliminación a nivel hepático, con una semivida de eliminación corta de 1 a 5 horas, su mecanismo de acción se basa en evitar la unión de la secuencia de poliproteína vírica por el catalítico de la proteasa, impidiendo el enlace de las proteínas Gag, permitiendo la creación de material inmaduro con lo que imposibilita la propagación⁵³.

Dentro de los inhibidores de la proteasa se van a tener el saquinavir, el cual fue el primero fármaco utilizado por la FDA este presenta una biodisponibilidad de al menos 4% siendo el principal problema del medicamento, la dosis inicial es de 600mg con

recomendación de ingerir alimento para aumentar la capacidad de absorción, se metaboliza en el citocromo P450, teniendo problemas con la interacción de ciertos medicamentos su eliminación es a través de las heces. El ritonavir tiene una presentación de 600mg cada 12 horas se debe de administrar con comidas tiene una gran distribución de los tejidos, incluyendo ciertos órganos como lo son los riñones, páncreas y tiroides, su metabolismo se da a nivel de citocromo p450 su excreción principal es a nivel de heces⁵³.

Dentro de los nuevos fármacos, se tiene el lopinavir con una dosis de 400mg cada 12 horas, con metabolismo hepático, este presenta actividad contra VIH tipo 1 y 2, el atazanavir de 300mg cada 24 horas, con un biodisponibilidad del 68%, con metabolismo hepático, posteriormente tenemos al danrunavir de 300mg cada 12 horas, con una actividad solo al VIH tipo 1, el fosamprenavir con una dosis de 700mg cada 12 horas, y por último se tiene al ritonavir, es que tiene una función de potenciador junto con alguna familia de los inhibidores de la proteasa con una dosis de 100mg. Se menciona que los efectos secundarios de esta clase de medicamentos están relaciones a trastornos gastrointestinales como lo son nauseas, emesis, dolor a nivel abdominal, se describe alteraciones metabólicas de importancia, como lo son la dislipidemia, o la diabetes mellitus, un 70% de los pacientes que tienen de tratamiento esta familia van a requerir terapias farmacológicas con acción hipolipemiente⁵³.

2.19.5 Inhibidores de la integrasa

Gualtero et al.,⁵⁴. En sus revisiones narra que el mecanismo de acción consiste en bloquear el proceso de integración del ADN pro viral al ADN del hospedero mediante la unión al sitio catalítico de la integrasa viral y de esta manera evitar su replicación. A demás los INSTI presentes actuales bloquean la transferencia de la cadena de manera específica al enlazarse y bloquear el sitio catalítico de la integrasa en el complejo de reintegración, con eso evita establecer el enlace fosfodiéster con el ADN de la célula infectada. Estos van a quitar a los cationes divalentes (Mg+2) contribuyendo a la degradación enzimática dentro de la célula del ADN pro viral no integrado, así mismo la creación del ADN del virón que no

será replicable, así mismo la familia de los inhibidores de integrasa se van a dividir en dos generaciones; de primera generación: Raltegravir (RAL) y Elvitegravir (EVG) y de segunda generación Dolutegravir (DTG), Cabotegravir (CAB) y Bictegravir (BIC) a pesar que todos los mencionados anteriormente comparten el mismo mecanismo de acción, además el principal mecanismo de eliminación de los INSTI es la glucuronidación y no tienen efecto inhibitor ni inductor sobre las principales isoenzimas de citocromo P450 hepático por lo cual presentan un perfil favorable de interacciones, excepto, EVG y BIC que son eliminados por las vías enzimáticas del citocromo P450- CYP3A.

2.19.5.1 Raltegravir (RAL)

Además, Gualtero et al⁵⁴. Menciona que la dosis recomendada es de 400mg 2 veces al día o 1200mg cada 24 horas, este medicamento se puede administrarse con o sin alimentos, su eliminación es dada por la glucuronidación mediada por UGT1A1. Aproximadamente el 51% es excretado por la Heces y 32% por la orina, con una semivida de eliminación de aproximadamente nueve horas, no requiere ajuste en caso de una disfunción renal, no hay evidencia de teratogenicidad humana, tampoco va a requerir de ajustes por disfunción hepática.

2.19.5.2 Dolutegravir (DTG)

Gualtero et al⁵⁴. Indica que el uso inicio es de 50mg al día, con administración oral con o sin alimentos, en caso de que haya reporte de resistencia a INSTI, se recomienda la ingesta con alimentos, por otra parte su medio de eliminación se da por la heces alrededor de un 64%, y a través de la orina por un 19%, con una semivida de eliminación de 14 horas, este fármaco no va a requerir ajustes a nivel renal ni hepático, los estudios describen no que hay riesgo de teratogenicidad en humanos, este compuesto se puede encontrar con otros antirretrovirales como lo son el Striblid que contiene 150mg EVG, 150mg COBI, 200 mg FTC y 300 mg TDF y Genvoya 150mg EVG, 150mg COBI, 200 mg FTC 10 mg TAF.

2.19.5.3 Cabotegravir (CAB)

Así mismo, Gualtero et al⁵⁴. Dentro de su revisión describe al inhibidor de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) de segunda generación, el cual comparte propiedades estructurales con DTG y tiene el potencial de ser administrado por vía oral o como inyección intramuscular de larga acción. Dosificación mensual se describe como inyección IM inicial de 600 mg (3 ml) seguida por 1 inyección IM de continuación de 400 mg (2 ml) al mes además se puede dosificar cada 2 meses con una inyección IM inicial de 600 mg (3 ml) seguida tras 1 mes por nueva dosis de 600 mg IM, con unas inyecciones de continuación de 600 mg IM cada 2 meses, así mismo se dispone de cabotegravir oral (CAB)30 mg, cada 24 horas, no amerita ajuste de dosis en insuficiencia renal.

2.19.5.4 Bictegravir (BIC)

Gualtero et al⁵⁴. Comenta que el fármaco contiene 50mg que está en conjunto con 200 mg de FTC y 25 mg de TAF, conocido como Biktarvy, su medio de secreción es de aproximadamente el 60.3% a nivel de heces y 35% se por la orina, no se recomienda el uso con una creatinina menor de 30 mL por minuto , además no requiere de ajuste con disfunción hepática de leve a moderada, en la actualidad se encuentra en fases de estudios para ver la interacción con adultos mayores y su teratogenicidad.

2.19.5.5 Elvitegravir (EVG)

Se documenta en una revisión que dentro de este medicamento solo se va hallar con otros retrovirales con las siguientes dosis EVG/c/TDF/FTC 150/150/200/245 mg y EVG/c/TAF/FTC 150/150/10/200mg, estos medicamentos se deben de evitar si hay datos de insuficiencia renal, especialmente con creatinina <70 ml/min en aquel fármaco que contenga FTC de 245mg, con respecto a la presentación de FTC de 200mg, no se debe de utilizar si el paciente presenta una creatinina menor de 30ml/min⁵⁵.

2.19.6 Inhibidores de la fusión

Actualmente en esta familia existe solo un fármaco llamado enfuvirtide (T-20), el cual puede inhibir la fusión de la cubierta viral del VIH-1 con la membrana celular, provocando el impedimento del ingreso del contenido viral en las células T. Es catalogado como un péptido sintético de 36 aminoácidos cuya función es inhibir la replicación del VIH-1 dado por la unión al dominio de repetición de la heptada 1 de la proteína viral gp41, esto bloquea los cambios necesarios para la fusión de la célula con el virión. Su actividad frente al VIH-1 es independiente de correceptor utilizado CCR5 o X4, su perfil de resistencias es completamente diferente al de los otros TARGA, su uso está reservado para pacientes que presentan múltiples resistencias a otras familias de los antirretrovirales⁵⁶.

T-20 se vende como Fuzeon® con contenido de jeringas de 90mg con vía de administración por vía subcutánea, la dosis recomendada en adultos es de 90mg cada 12 horas, y el paciente debe recibir un entrenamiento previa para su autoadministración, se ha descrito que uno de los efectos secundarios más frecuentes es la formación de máculas dolorosas, por lo cual se debe de estar colocando la vía de administración en diferentes sitios⁵⁶.

La biodisponibilidad es de alrededor del 80%, su eliminación se da mediante catabolismo de sus aminoácidos por lo cual no va a influir en la actividad de ninguno de los sistemas metabólicos de los otros antirretrovirales, por lo que no es susceptible de presentar interacciones metabólicas importantes, la evidencia menciona que no se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática ni renal⁵⁶.

2.19.7 Antagonistas de los correctores CCR5

Dentro de la familia del inhibidor de los correceptores CCR5 solo está presente el maraviroc (MVC) este medicamento está indicado en el tratamiento de la infección por el VIH-1 con tropismo CCR5 detectable por lo que exclusivo sobre las variantes CCR5 de la

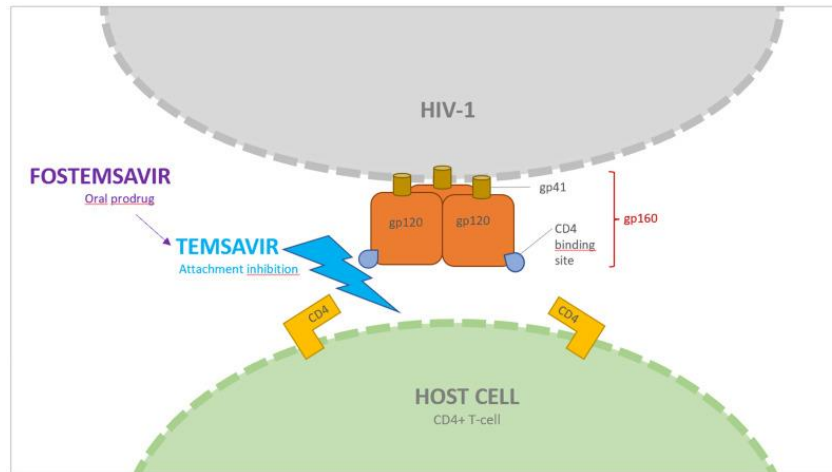
enfermedad asociándose así la presencia detectable de virus X4 , además se encuentra en combinación con otros fármacos antirretrovirales, el mecanismo de acción bloquea la entrada del VIH-1 a las células T inhibiendo interacción con gp120 bloqueando el correceptor CCR5 cambiando de conformación. El MVC se comercializa como Celsentri® en tabletas de 150 y 300mg, su dosis recomendada en el adulto es de 150mg, 300mg de 600mg dos veces al día, dependiendo de las interacciones con la terapia antirretroviral y con otros medicamentos, la su principal excreción es a través de las heces, con un aproximado de un 76%, y un 20% se va excretar a través de la orina posteriormente 4 a 5 días después de la dosis⁵⁷.

2.19.8 Inhibidores de la fijación a los CD4 e Inhibidores post fijación a los CD4

2.19.8.1 Fostemsavir (FTR)

Este fármaco específicamente a la proteína de la envoltura gp120, adyacente al sitio de unión gp120-CD4, evitando así el cambio conformacional de gp120 requerido para la unión al receptor CD4 de la célula huésped y necesario para el proceso de replicación viral. Este medicamento pertenece a los inhibidores de la fijación, se va iniciar con una dosis de 600mg cada 12 por vía oral, los estudios mencionan que no requieren ajuste renal en caso de insuficiencia. El uso combinado con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina y hierba de San Juan está contraindicado debido a interacciones importantes y riesgo de fracaso virológico⁵⁵.

Figura 8. Mecanismo de acción del fostemsavir



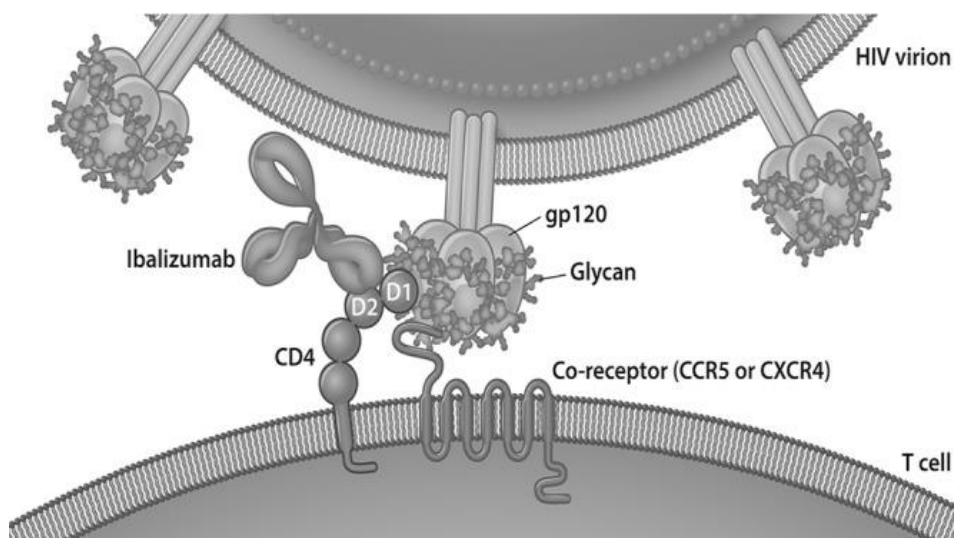
Fuente: Imagen tomada de la referencia⁵⁵

Mecanismo de acción de fostemsavir. La selección activa de fostemsavir, se enlaza a la proteína de la cápside viral gp120 del VIH-1, cercano al sitio de unión gp120-CD4+. Al realizarlo, va a prevenir un cambio conformacional obligatorio para el enlace del VIH-1 a la célula huésped.

2.19.8.2 Ibalizlumab (IBA)

Dentro de los inhibidores de post fijación se va tener el IBA que inicia con una dosis de carga única de 2.000 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 800 mg cada 2 semanas, no requiere ajuste a nivel renal. Ibalizumab se une al dominio extracelular 2 de las células T CD4 en los sitios de aminoácidos L96, P121, P122 y Q163. Este agente también se une a los sitios de aminoácidos E77 y S79 en el dominio. Estos residuos de aminoácidos se encuentran en la interfaz entre los dominios 1 y 2 del CD4 humano, en una superficie opuesta al sitio donde se encuentran gp120 y el complejo mayor de histocompatibilidad II, Ibalizumab, un MAb de inmunoglobulina (Ig) G4 humanizado recombinante derivado del MAb 5A8 de ratón⁵⁸.

Figura 9. Mecanismo de acción de ibalizumab como inhibidor posterior a la unión dirigido por CD4.



Fuente: Imagen tomada de la referencia⁵⁸

El mecanismo de unión de ibalizumab por su función del bloqueo estérico, provoca cambios conformacionales dentro de la estructura de células T CD4 y la cápside del VIH-1 específicamente en la gp120. Posteriormente, esto bloquea la interacción de gp120 con los correceptores CXCR4 y CCR5.

Tabla 4. Consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y aprobados por la FDA

Familia	Fármaco	Mecanismo de acción
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/	Abacavir (ABC) Lamivudina (3TC) Emtricitabina	La incorporación de análogos de nucleósidos o nucleótidos por la transcriptasa inversa

nucleótidos	(FTC) Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) Tenofovir alafenamida (TAF)	conduce a la terminación de la cadena de la síntesis de ADN pro viral.
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	Efavirenz (EFV) Etravirina (ETR) Nevirapina (NVP) Rilpivirina oral (RPV) Rilpivirina AP (RPV AP) Doravirina (DOR)	Los NNRTI se unen al bolsillo del sustrato de la transcriptasa inversa, lo que reduce la actividad de la polimerasa e impide la síntesis de ADN pro viral.
Inhibidores de la proteasa	Atazanavir. darunavir. fosamprenavir. ritonavir. saquinavir. tipranavir.	El bloqueo del sitio activo de la proteasa viral inhibe el procesamiento del precursor de la poliproteína Gag-Pol.
Inhibidores de la	Raltegravir (RAL) Dolutegravir	El bloqueo del sitio activo de la proteasa viral inhibe el

integrasa	(DTG) Cabotegravir AP (CAB AP) Cabotegravir oral. (CAB)	procesamiento del precursor de la poliproteína Gag-Pol.
Inhibidores de la fijación a los CD4	Fostemsavir (FTR).	Se une a la proteína gp120 en la superficie externa del VIH.
Inhibidores post fijación a los CD4	Ibalizumab (IBA). Enfuvirtida.	La entrada viral se previene mediante la unión a gp120-SU (AI) o mediante la unión al receptor CD4.
Antagonistas del correceptor CCR5	Maraviroc (MVR).	El bloqueo del correceptor CCR5 impide la entrada viral.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ^{29,59}.

CAPÍTULO III – MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque

Esta investigación tendrá un enfoque descriptivo cualitativo de revisión semi sistémica bibliográfica.

3.2. Tipo de investigación

Se realizó una investigación de tipo descriptivo de revisión bibliográfica tomando en cuenta evidencia científica sobre los estudios de los reservorios virales latentes como agentes controladores elites del virus de la inmunodeficiencia humana y sus posibles estrategias terapéuticas que se estudian en la actualidad.

El objetivo de esta investigación es el análisis de los avances y aportes a la salud de las estrategias terapéuticas basadas en los estudios de los reservorios virales latentes como parte de los tratamientos médicos implementados en pacientes adultos con el virus de la inmunodeficiencia humana basados en artículos de los últimos cinco años.

3.3. Fuentes de Información

Para defender está investigación de revisión bibliográfica se utilizó artículos de revistas de internet con bases de datos en herramienta de búsqueda que te permita encontrar y seleccionar las referencias asociados al tema de investigación, se utilizó: Elsevier Scielo, PubMed, SpringerLink y Cell Host Microbe que permitió el análisis de diferentes fuentes para lograr obtener resultados que permitan desarrollado del capítulo IV, dentro de los aspectos de búsqueda se utilizó frases como; estrategias de acción terapéutica contra los reservorios virales, la acción del TARGA y su el efecto que ejerce sobre los reservorios, además se usó datos relacionados con los diferentes mecanismos que usa el VIH para crear nuevos reservorios y sus principales células afectadas en los últimos siete años.

3.4 Población y muestra

Se analizó diferentes estudios de alrededor del mundo con pacientes adultos jóvenes con el virus de la inmunodeficiencia humana, y se investigó aquellas posibles terapias farmacológicas con hallazgos importantes en contra de los reservorios virales del VIH-1 que se encuentran en fase de investigación.

3.5. Criterios de búsqueda de la información

En la tabla 5 se observan los criterios de búsqueda utilizados en la investigación según cada objetivo con sus descriptores, motores de búsqueda, periodo de estudio e idioma.

Tabla 5. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Definir que son los reservorios virales latentes y su impacto en la terapéutica antirretroviral de gran actividad (TARGA)	-TARGA -Reservorios Virales -Impacto de los Reservorios VIH -Agentes elites del VIH	Scielo Elsevier PubMed Springer Link Cell Host Microbe	2017- 2022	Español/Inglés
Establecer cuáles son los principales reservorios virales utilizados por el virus de la	-Reservorios -Macrófagos	Scielo Elsevier PubMed	2017- 2022	Español/Inglés

inmunodeficiencia humana en etapa latente.	-Células gliales -Sistema Nervioso VIH	Springer Link Cell Host Microbe		
Describir los mecanismos celulares y moleculares implicados en el establecimiento de los reservorios virales latentes como agentes controladores elites.	Mecanismos de los reservorios	Scielo Elsevier PubMed Springer Link Cell Host Microbe	2017- 2022	Español/Inglés
Investigar las posibles terapias farmacológicas actuales que tengan efecto sobre los reservorios virales latentes	TARGA Reservorios virales	Scielo Elsevier PubMed Springer Link Cell Host Microbe	2017- 2022	Español/Inglés

3.6. Criterios de Inclusión

Se mencionan en la siguiente tabla los criterios de inclusión utilizados en esta investigación.

Tabla 6. Criterios de inclusión para la selección de artículos

Criterios de inclusión
Artículos que incluyan los siguientes aspectos: estrategias terapéuticas del VIH-1, reservorios virales latentes, agentes controladores elites, mecanismos de acción y características de los reservorios, tratamientos antirretrovirales relacionado con reservorios virales, agentes reversores de la latencia, moléculas con evidencia en contra de los reservorios.
Se tomará artículos científicos con población, que incluya información de países latinoamericanos, tanto del continente asiático, así como de Estados Unidos de América y países europeos pertenecientes a la Unión Europea y Reino Unido.
Se estudia población adulta, aquellas personas mayores de 18 años por definición.
Referencias bibliográficas internacionales publicadas en el periodo del 2017 al 2023 utilizadas en el capítulo IV.
Referencias bibliográficas nacionales publicadas en el periodo del 2001 al 2023 utilizadas en el capítulo III.

Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.7 Criterios de Exclusión

Se mencionan en la siguiente tabla los criterios de exclusión utilizados en esta investigación.

Tabla 7. Criterios de exclusión para la selección de artículos

Criterios de exclusión
Artículos que incluyan los siguientes aspectos: estudios que incluyan exclusivamente a la población pediátrica, y geriátrica, o aquellos que involucren al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2. Ensayos clínicos con relación a investigaciones sobre los mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas o complicaciones asociadas al síndrome de la inmunodeficiencia humana, incluyendo enfermedades oportunistas.
Investigaciones de ensayos clínicos que tengan estudios sobre los efectos adversos del TARGA.
Ensayos clínicos sobre moléculas con acción no comprobada en contra de los reservorios.

Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.8 Clasificación de la información según nivel de evidencia

Los artículos utilizados en esta investigación fueron clasificados según el nivel de evidencia propuesta por el epidemiólogo David L. Sackett, se clasifica evidencia en niveles que van del 1 a 5; siendo el nivel el 5 la peor evidencia vs la 1 como la mejor evidencia tomando los siguientes aspectos: análisis económicos, el diagnóstico, el pronóstico, la terapia, la prevención, etiología y el daño⁶⁰.

Tabla 8. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorios	20	20	35%
2	Revisión sistemática de estudios de cohortes	24	24	40%
3	Revisión sistemática de casos y controles	1	1	0%
	Reporte de casos y controles	0	0	
4	Revisión sistemática de casos y controles	0	0	
5	Revisión bibliográfica	14	14	25%
Total:		59	59	100%

Fuente: Elaboración propia, 202

3.9. Variables de la Investigación

Tabla 9. Variedades de investigación

Objetivos	Variable	Concepto	Indicador	Instrumento o Técnica
Describir características generales reservorios virales latentes utilizados por el virus de la inmunodeficiencia humana.	-Reservorios virales.	Es una condición reversible de un estado de infección que no está activa en el momento, aunque pueden ser activados por ciertos mecanismos llamados agentes reversores.	Características de las células de los reservorios.	Revisión Documental o bibliográfica.
	-Latencia.	Se define como infectadas que contienen el registro completo del virión en de forma inactiva, teniendo la posibilidad de poder replicar aun en pacientes con tratamiento.	Tipos de células infectadas por el VIH.	
Establecer los mecanismos celulares y moleculares implicados en los reservorios virales latentes como agentes	-Mecanismos moleculares.	Vías de señalización para la entrada a la célula y poder infectarla.	Características de las vías de señalización.	Revisión Documental o bibliográfica.

controladores elites.				
Determinar los alcances de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en los reservorios virales.	TARGA.	Es el tratamiento de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con fármacos anti-VIH. El tratamiento consiste en una combinación de fármacos (comúnmente llamada "terapia antirretroviral de gran actividad" o TARGA) que suprime la replicación del VIH.	Características sobre los efectos con acción de los reservorios virales.	Revisión Documental o bibliográfica.
Identificar las posibles terapias farmacológicas actuales que se han descrito con efecto sobre los reservorios virales latentes.	Terapias farmacológicas.	Se utiliza una combinación de fármacos con el objetivo de aumentar la potencia y reducir la probabilidad de desarrollar resistencia al VIH, y a su vez disminuir la carga viral y aumentar el conteo de los CD4.	Estrategias terapéuticas en contra de los reservorios virales.	Revisión Documental o bibliográfica.

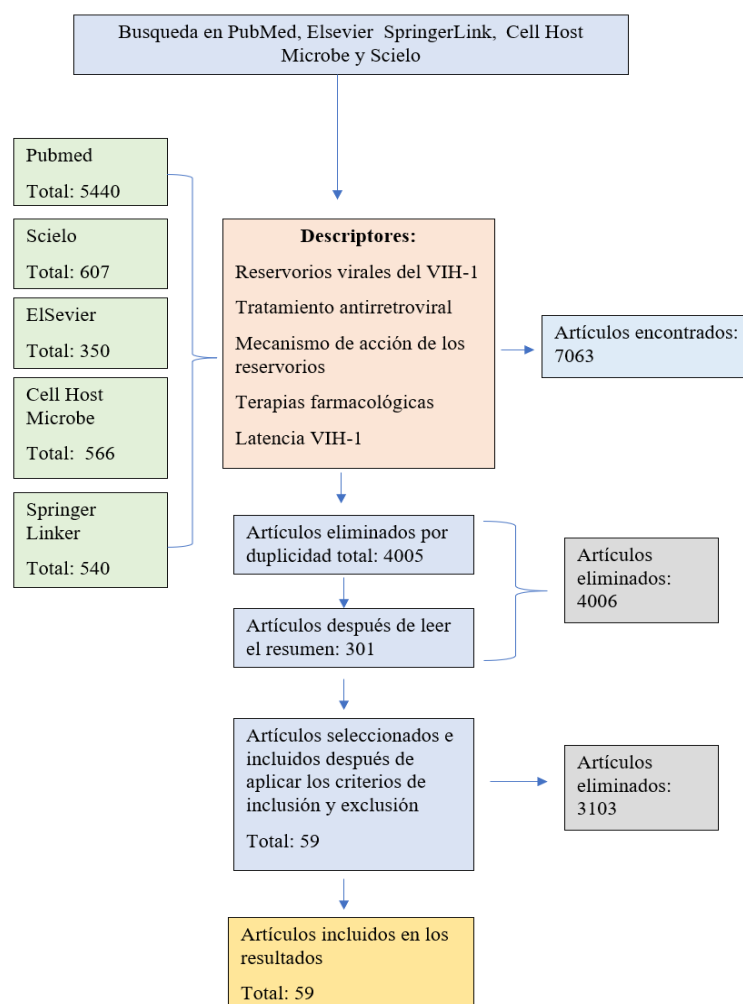
Fuente: Elaboración Propia, 2022.

3.10. Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos

Esta investigación se hará mediante una revisión bibliográfica semi sistemática cualitativa a través de la búsqueda de información relevante basado en evidencia científica donde se analizará las nuevas de las estrategias terapéuticas que actualmente se están investigando con base en los reservorios virales del VIH-1 en pacientes adultos jóvenes.

3.10.1 Análisis de información

Figura 10. Análisis de información



Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO IV – ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los reservorios virales del VIH son grupos de células infectadas por el virus que no producen nuevas partículas virales, sino que mantienen el material genético del VIH integrado en su ADN. Estas células pueden permanecer en estado de latencia durante años, sin ser detectadas ni eliminadas por el sistema inmunitario ni por los medicamentos. Sin embargo, si se activan por algún estímulo, pueden reanudar la producción de virus y provocar un rebote viral, es decir, un aumento de la carga viral en la sangre, por lo que es importante investigar sobre los avances farmacológicos que se están estudiando en la actualidad en contra de los reservorios y su impacto que pueda tener en un futuro cercano.

En este capítulo, se brindará una serie de discusiones de 59 artículos utilizados para elaborar los resultados de la presente investigación, cuyo fin es el análisis de los avances sobre las estrategias terapéuticas basadas en los estudios de los reservorios virales latentes que se están estudiando en la actualidad, ya que la eliminación del mismo tendría un aporte de gran relevancia en la salud pública mundial.

4.1 Describir las características generales de los reservorios virales latentes utilizados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

4.1.2 Reservorios virales latentes.

Estés et al.,⁶¹ en sus estudios hacen referencia que los sitios principales que se han estudiado ampliamente de los reservorios virales, se tiene como a las células T CD4+ como reservorio principal, y describe que otras estructuras secundarias afectadas son los tejidos linfoides, ambos son productoras activas del virón del VIH (v)RNA+, y (v)DNA se obtuvo cantidades de material genético en las estructuras ya mencionada, de las células afectadas a aparte de contener material de pro virus, estas tienen la capacidad de replicación, se observó células vDNA+ transcripcionalmente silenciosas especialmente en los tejidos linfoides(LT).

Collen et al.,⁶² expresan que se han identificado localizaciones específicas de los reservorios latentes, se dice que las células T CD4 + con memoria en reposo son un reservorio celular bien estudiado, a su vez se han localizado subconjuntos celulares con información de ADN del virión del VIH, de las cuales describen células madre, células de memoria central, células efectoras y células transicionales, estas estructuras van a contener cierta replicación del virus a nivel del sistema inmune.

Sin embargo, Collen et al.,⁶² en su mismo estudio menciona que su objetivo se ha visto obstaculizado por tener dificultad para poder identificación los subconjuntos de células T CD4 + que albergan virus con capacidad de replicación persistente, también, narran tener obstáculos para identificar las ubicación anatómica de estas células, así mismo hallan importantes datos relevantes de las células latentes como los subconjuntos de memoria de los reservorio viral persistente (T CTLA-4 + PD-1 - CD4) los cuales tiene la capacidad de replicación y de infección, se aclara que estas son ya características vista en los linfocitos T, además se identifican células no reconocidas como los son células Treg (células T reguladoras) que representan un reservorio que debería de ser más estudiado para poder lograr una cura de la patología.

Dofourt et al.,⁶³ en sus estudios hace mención sobre las células afectadas por los reservorios virales del VIH, donde se observa a las células T, especialmente a las células CD4+ y el impacto de los subconjuntos como lo son las células memoria efectora (TEM), células madre(TSCM) las células Treg, aquellas conocidas como células auxiliares las cuales de describen como como Th1, th2 y Th2 30 y Th17, marcadores de las células B, especialmente los CD20 que se identifican como marcadores de superficie y actúan como precursores de la persistencia del VIH.

En este mismo estudio de Dofourt et al.,⁶³ hacen una observación de gran la diversidad fenotípica de las células T CD4 que puede ser reservorios virales del VIH, lo que

da a entender la variedad de expresiones genéticas que están involucradas en todo el proceso de latencia de las células afectadas, así mismo se demuestra que las células T CD4+ son las principales células afectadas por el virus, y estas van a ir desarrollando expansiones donde estas pueden crear y eliminar marcadores de superficie celulares muy específicos, lo que va a coadyuvar a la formación de un gran variedad de características para el desarrollo de los reservorios por su habilidad de poder formar expansiones clonales.

Rodríguez et al.,⁶⁴ mencionan que los reservorios celulares son un problema para la eliminación del virus, estos están conformados por linfocitos TCD4+ de memoria en estado de latencia por lo que presentan ADN integrado del VIH, de las principales células afectadas se va tener los LT CD4 de memoria central incluidos los CD27 y CCR7, otros que están infectados con los de memoria transicional, esto expresan CD27, otras células con estado de latencia células madre de memoria T, esas células están ampliamente diseminadas en el organismo, tanto en pacientes con tratamiento antirretroviral efectivo como en pacientes que no han iniciado terapia, también en aquellos con carga viral indetectable.

Los autores de los cuatro artículos mencionados coinciden que el principal reservorio celular latente que predomina en aquellas personas con VIH son las células CD4+, especialmente las de memoria, sin embargo estas no son las únicas células afectadas ya que la evidencia de los estudios describen los subtipos de células T que son también los responsables de la persistencia de virus, así mismo se hace mención de ciertos obstáculos por identificarlos de manera adecuada y poder localizarlos según Collen et al.,⁶² sin embargo, a pesar de la dificultad si tuvieron información relevante para lograr su objetivo en el estudio. Dofourt et al.,⁶³ igual que Collen et al.,⁶² destacan la importancia de las células auxiliares como reservorios de importancia clínica, las cuales recomiendan estudios más profundos para lograr contener más información y así estar más cerca de una cura funcional, Rodríguez et al.,⁶⁴ narra que ciertos marcadores de importancia de las células de memoria central, los cuales los demás autores no hacen mención en sus estudios.

4.1.3 Sitios principales de los reservorios virales latentes

Couturier et al.,⁶⁵, narran que las células T CD4 de memoria infectadas se logran encontrar en tejidos también linfoides y no linfoides, esto varía dependiendo del tejido del mismo, se menciona que los macrófagos son células que van a contener material del virión, dentro de las estructuras con gran cantidad de reservorios se describe los tejidos asociados al intestino(GALT), médula ósea, órganos del sistema respiratorio como los pulmones, y del sistema nervioso central como es el cerebro y del sistema digestivo como lo es el hígado, además menciona en su estudio sobre los trastornos metabólicos especialmente aquellos relacionado con la obesidad, por su impacto crónico que tiene en los tejidos adiposos, que son otra fuente de importancia por el hallazgo de macrófagos y células T debido al estado proinflamatorio, siendo otro sitio importante donde se hallan cantidad relevantes de células en estado de latencia.

Gamma et al.,⁶⁶ en su revisión hace mención de las células afectas también por el virus de la inmunodeficiencia humana, estas células son las de Kupffer ubicadas a nivel de hígado, las células Langerhans a nivel de la piel, las células de microglía ubicadas en el cerebro, hace mención también de los macrófagos alveolares a nivel de pulmón, estas se van a originar directamente de las células de progenitoras, que migran desde el saco vitelino a sus tejidos respectivos esto da por la autorrenovación, y no depende de la hematopoyesis.

Koethe et al.,⁶⁷ en su revisión bibliográfica detalla que las células del tejido adiposo de identifican con T CD4+, con una variedad de fenotipos de memoria(CD45RO+CD69+) que tiene la característica que son de extensa duración, y precursores importantes para la perduración del virión en el organismo, se halló que en humanos las células tiene capacidad de replicación, esas misma células se hallan en los tejidos adiposos, se encontró copias de AND del virus de la inmunodeficiencia humana en su forma latente, con integración del virus cada de replicar, se evidencio que la presencia de estas células a nivel adiposo son una causa de inflamación, ya que se encontró marcadores como los CD69, citoquinas, interleucinas,

antígeno p24, todos estos datos sugieren un ciclo continuo de medios por factores ya mencionado proinflamatorios que activan expresiones de vías de señalización de células paracrinas aumentando las células T y así mismo favoreciendo la infección del virus mantenido su latencia.

Con relación a los tres estudios mencionados anteriormente, estos hacen mención sobre la afectaron no solo de un solo sistema por parte del virus, sino de múltiples órganos afectados con reservorios virales, y de tejido de importancia inmunológica como lo son los el GALT, se describe células que tiene la capacidad de infección, dentro de las mencionas tenemos las células de Kupffer que son los macrófagos que se encuentra específicamente a nivel hepático, las células Langerhans que recubren la piel, y macrófagos alveolares perteneciente al sistema pulmonar, en la investigación de Couturier et al.,⁶⁵ comentan sobre la obesidad como un factor proinflamatorio debido a los trastornos metabólicos causante de la sobre activación de células de CD4+ a nivel de tejido adiposo, siendo un agente de importante para estudios posteriores, esto lo confirma Koethe et al.,⁶⁷ en su revisión aportando datos más exactos sobre el ciclo adverso que conlleva el tejido adiposo y su relación con las posibles causas proinflamatorias como lo son los marcadores descritos en su revisión, a su vez informa la importancia de seguir investigando nuevos hallazgos para poder obtener datos más precisos, que ayuden posteriormente a posible cura.

4.1.4 Sistema reproductores masculino y femenino

Peña et al.,⁶⁸ en su estudio menciona que la que las células dendríticas (CD) que están ubicadas en el epitelio de la mucosa en este caso específicamente las células del epiteliales vaginales que son llamadas CD1a + VEDC concluyen que son posibles reservorios, hace referencia al inicio de su investigación que las CD son clasificadas como células de Langerhans (LC) que están presente en las capas epiteliales genitales más externas

de la vagina, sin que haya linfocitos T CD4 +, esto da a entender cierta transferencia que hay entre las células más superficiales con las más profundas.

Ganor et al.,⁶⁹ en sus resultados de sus estudio de investigación sobre los reservorios de VIH-1 en macrófagos uretrales, se concluyó que el principal tejido de la uretra que albergan pro virus son los macrófagos, este factor es importante para transmisión debido a su tejido mucosa, se obtuvieron datos donde alrededor de 0,2 a 0,9% de los macrófagos contienen ARN y un 1% ADN siendo un aspecto relevante para seguir investigando sobre posibles terapias que ayuden a la eliminación del virus, ya que se encontraron datos que sugieren producción activa del material viral con potencial capacidad de multiplicación, así mismo se detectó que con la TARGA se halló datos de crecimiento del virus a partir de macrófagos a nivel cerebral, pero no se encontró esos mismo datos en tejido linfoide ni en macrófagos a nivel hepático.

Sennepin et al.,⁷⁰ en su investigación menciona en la discusión que las estructuras del pene contienen macrófagos, células de memoria, células dendríticas, así mismo se obtuvo células B de memoria de larga vida (CD21 – CD27 + B AM) que ya desarrollado cierta afinidad con los anticuerpos, se documentó también células T CD4 +, estas representan la mas de la mitad células T en sus regiones, todo lo contrario a lo estudiado en el tracto genital femenino, se halló fenotipos de CD103 - CD69, los cuales según los estudios están relacionado con la expresión del correceptor CCR5 del VIH-1, lo que explicaría a las células T CD4 + del pene fuente importante para la propagación del virus siendo las los macrófagos uretrales causante de la propagación del virus a otras células cercanas, tomando en cuenta las altas respuestas tanto las inmunes innatas, como las adaptativas que tiene como función proteger la entradas de patógenos.

Con respecto a los estudios de los autores de los dos párrafos anteriores se destaca la capacidad de tiene el VIH para afectar órganos de reproducción tanto de hombres como de

mujeres, siendo una causa importante de transmisión a la hora de mantener relaciones sin protección, Ganor et al.,⁶⁹ hace mención sobre los macrófagos uretrales como principal reservorio viral, así mismo Sennepin et al en su investigación sobre el pene humano como sitio efector inmunológico detalla que encontró fenotipos que están entrelazados con la expresión de correceptor CCR5 importante medio para la infección en esta caso de las células uretrales, teniendo relación e importancia con el estudio de Ganor, a su vez Pena et al.,⁶⁸ hace referencia al aparato reproductor femenino con enfoque a las células del epiteliales vaginales identificadas como CD1a + VEDC importantes reservorios, estos tres estudios nos arrojan datos sobre lo complejo y la diversidad fenotípica que el VIH puede adquirir sin tener el denominador común principal que lo son las células CD4+.

4.1.5 Sistema nervioso central

Rojas et al.,⁷¹ en su revisión hace mención con bibliografía de otros estudios que los macrófagos y la microglía son capaces de ser infectados por el VIH-1 ya que las células T CD4 + expresan los correceptores CXCR4 y CCR5, especialmente este último, además hace referencia que los astrocitos son las células gliales que se encuentran en gran cantidad en el sistema nervioso central, estos cumplen con la homeostasis y el soporte estructural de las neuronas, se sabe que aunque los astrocitos no expresan CD4 o CCR5, se logró detectar material genético infeccioso así como proteínas a nivel de los astrocitos, sin embargo, estos no puede desarrollar partículas virales completas, pero si causar daño neural debido a la astrogliosis.

R. Cochrane et al.,⁷² en su estudio se observó que los genomas virales del VIH-1 están de presentes en tejido cerebral, sugiere fuertemente la presencia de un reservorio competente en replicación en del sistema nervioso central, se utilizó un método de hibridación in situ y con PCR del VIH-1 en células mieloides aisladas, confirmando la latencia de las células como lo son los pericitos y astrocitos, se recomienda la importancia

del SNC como un reservorio conocido y primordial del VIH-1, el cual debe ser considerado las estrategias de curación del VIH como en su posibles nuevos tratamientos.

Ambos autores en sus estudios concuerdan y afirman con sus resultados que hay evidencia contundente que el SNC es otro importante reservorio latente para persistencia del virus, especialmente en los astrocitos, el segundo estudio adiciona a los pericitos como otra célula infectada, por lo que se sugiere seguir investigando sobre el tema y considerar los resultados obtenidos tanto en el tratamiento como en las futuras estrategias para la erradicación de la enfermedad, además ambos resaltan la complejidad y las limitaciones para la evolución correcta de los pro virus en los tejidos.

4.1.6 Sistema osteoesquelético

Delpino et al.,⁷³ en su revisión el VIH-1 infecta a los antecesoros de los osteoclastos incluso en diferentes etapas de la osteoclastogénesis aumentada por la proteína Tat y Rev, ya sea a través de los virus libres de células o a través de transferencia desde células T infectadas. Estas células precursoras infectadas se han propuesto como reservorios de VIH-1 ya que tiene una mayor capacidad migratoria y exhiben una capacidad mejorada para reclutarse y concentrarse en los huesos donde la infección viral tiene la capacidad de resorción ósea.

Messina et al.,⁷⁴ en su estudio demostró que el VIH-1 utiliza a los osteoclastos, se propuso que estas células infectadas tienen relación con trastornos óseos, aunque estas células gigantes no tiene una buena capacidad viral como si los tienen los macrófagos, pueden ser células de larga duración en hueso, A diferencia de las células T, la viabilidad celular de los osteoclastos infectados no suele verse afectada, y constituye un reservorio viral, se halló que la proteína Nef y Tat es un factor regular de importancia para la de reabsorción ósea de los osteoclastos infectados por VIH-1.

Ambos estudios concluye la habilidad que tiene el VIH-1 para infectar a células a nivel óseo, y causar patologías crónicas, se menciona que el tejido óseo es una estructura con capacidad de almacenar células latentes, en esas investigaciones se menciona a las células gigantes como los osteoclastos, células especializadas en la resorción ósea con características de replicación viral limitada, sin embargo son candidatas para preservar el virus, y se sospecha que estas células son de larga duración, se encontró que usan las proteínas Nef y Tat para la reabsorción ósea.

4.1.7 Sistema respiratorio

Costiniuk et al.,⁷⁵ en su documento informa que los pulmones pueden estar relacionada a contribuir en la persistencia del VIH-1 durante el TARGA, se evidencio variación de subconjuntos de las T CD4 + de la mucosa pulmonar por extensa caracterización fenotípica, se halló que la mucosa es una zona importante inmunológica, se encontró niveles de trece veces mayor en las células de la mucosa pulmonar en comparación con muestra de otros sitios, además se encontró que los principales reservorios son las células de memoria efectora, así mismo de descubrió que las células CCR6 + Th17 que están en mucosas vaginales y en los intestinos se infectan de manera muy temprano después de la infección y estos contiene niveles más altos de ADN del VIH con capacidad de replicación, también se evidencio una mayor expresión de CD32a en las células T CD4 + pulmonares que en la sangre periférica.

Meziane et al.,⁷⁶ menciona un subconjunto de células T que tiene características heterogéneas con carencia de expresión de CD4 y CD8, estas se les llama células T doble negativas (DN), un fenotipo único con posibles funciones que van desde reguladoras como efectoras durante la infección por VIH-1 . En particular, las células DN circulantes se detalla previamente como reservorios celulares latentes. Se halló muestras que el VIH-1 tiene la capacidad de fijarse en las células DN de la mucosa pulmonar poco después de la infección y estas van a persistir en como reservorios celulares de VIH incluso durante el TARGA, las

células DN fueron mayores en la muestra que en sangre periférica, sin embargo células DN exhiben capacidades inmunorreguladoras disminuidas en comparación con otras muestras, se concluye que los datos hallados son de relevancia para entender la acción de las células DN y la persistencia viral a nivel pulmonar.

En los dos estudios anteriores documenta células heterogéneas como características únicas a nivel de la mucosa pulmonar, ambos concuerdan con la variación fenotípica de la zona, así mismo hacen referencia que los niveles virales están por encima de otros sitios ya que la mucosa pulmonar es una de los primeros órganos en ser infectados por el VIH-1, Costiniuk et al.,⁷⁵ informa que hallaron como principal reservorio a las células de memoria efectora, también encontró que las células CCR6 + Th17 infectan rápidamente a las células de la vagina y del intestino, halló que la células CD32a se ubicó en mayor cantidad a nivel pulmonar. Meziane et al.,⁷⁶ en su documento logró evidenciar unas células con características fenotípicas únicas, llamadas células DN con una limitación en su acción inmunológica dando a entender la poca capacidad que tiene la mucosa pulmonar para enfrentar el ataque de la enfermedad, ambos estudios afirman la importancia de seguir investigando el pulmón como sitio importante para la eliminación de la enfermedad.

4.1.8 Otros sitios de reservorios

Kandathil et al.,⁷⁷ en su investigación de tejidos hepáticos completos de nueve pacientes infectados por VIH-1 post mortem, se analizó a los macrófagos hepáticos humanos, donde se encontró macrófagos tisulares grande, que constituyen un reservorio de VIH-1, se purificó a las células en estudio del hígado, se mencionó que los macrófagos tisulares son abundantes, longevos y susceptibles a la infección, se concluyó que hubo evidencia de que el VIH-1 a nivel de las células hepáticas fuera competente en replicación.

Baker et al.⁷⁸, en su estudio de un modelo in vitro establece la latencia en las células epiteliales de los túbulos renales(RTE), se observó que la infección tiene la habilidad de infectar en tan solo 3 días, también se halló que las células son estables con el tiempo, se analizó que las células RTE infectadas de forma latente fue significativamente menor que el de aquellas que albergaban virus activo, además mostraron un fenotipo hipertrofico, una característica que también se describió por otros autores, así mismo se describió que ciertas células en estado de latencia tuvieron reactivación espontánea, se describió que estas células se infectan en contacto de célula a célula con macrófagos infectados, se informó que los futuros estudios futuros se podrían objetivar el potencial de reactivación de las células epiteliales renales infectadas por VIH-1, tomando en cuenta muestras de orina o de biopsias de riñón con pacientes seropositivos, Hughes et al.⁷⁸, en su estudio hace mención que los macrófagos pueden desempeñar un papel en la diseminación del VIH-1 en el riñón a través de las células RTE y que su proliferación de células renales infectadas puede contribuir a la persistencia del VIH-1 con resultados de hipertrofia, latencia y muerte celular.

En las investigaciones anteriores se hace mención de otros los órganos afectados por la enfermedad, y la persistencia con las células en fase de latencia, el primer párrafo habla sobre un estudio de tejidos hepáticos, donde se evidenció afectación de los macrófagos hepáticos, con características de ser posibles reservorios de larga duración, gran tamaño y gran cantidad, en la segunda investigación se encontró las células epiteliales de los túbulos renales que fueron infectados de manera muy pronta con sospecha que esas células podría ser causantes de la persistencia en la zona debido a que son estables con el tiempo, se evidenció que estas células presentaban hipertrofia, igualmente se detectó la reactivación espontánea del VIH-1 en algunas de las células latentes, además Hughes et al, confirma los hallazgos de Baker et al, demostrando que los macrófagos pueden desempeñar un papel en la propagación del virus a través de las células RTE , también concuerda con hallazgos de hipertrofia de las células renales y permanencia de las células en estado de latencia.

Tabla 10. Características de los reservorios virales

Reservorios virales latentes	Características	Autores ,
T CD4+	Reservorio principal	Estes et al., ⁶¹ Collen et al. ⁶² Dofourt et al., ⁶³ Rodríguez et al., ⁶⁴
T CD4 de memoria	Se hallan en piel, tejido adiposo, pulmón, hígado, intestino, respiratorio, medula ósea	Couturier et al., ⁶⁵ Gamma et al., ⁶⁶ Koethe et al., ⁶⁷
Células del epiteliales vaginales	CD1a + VEDC Principales reservorios del sistema reproductor femenino	Peña et al., ⁶⁸
Macrófagos uretrales	Gran contenido de material genético con gran capacidad de replicación, principal reservorio el sistema reproductor masculino	Ganor et at., ⁶⁶ Sennepin et al., ⁷⁰
Macrófagos, células de la microglía, astrocitos, pericitos	Reservorios principales del sistema nervioso central	Rojas et al., ⁷⁰ Cochrane et al., ⁷²
Osteoclastos	Aumento de la osteoclastogénesis por la proteína Nef y Tat	Delpino et al., ⁷³ Messina et al., ⁷⁴
Células de memoria efectora y células ND	-Reservorios principales del sistema respiratorio,	Costiniuk et al., ⁷⁵ Meziane et al., ⁷⁶

	-Poca respuesta inmunológica -Primeros órganos infectados	
Macrófagos hepáticos	Abundantes, de larga duración y susceptibles a la infección	Kandathil et al., ⁷⁷
Células epiteliales de los túbulos renales	-Hipertrofia	Baker et al., ⁷⁸ Hughes et al., ⁷⁹

Fuente: Elaboración propia con referencia ⁶¹⁻⁷⁹.

4. 2 Establecer los mecanismos celulares y moleculares implicados en los reservorios virales latentes como agentes controladores elites.

4.2.1 Conexiones celulares que permiten la propagación de latencia entre células.

Hughes et al.,⁷⁹ en sus estudios in vitro con imágenes con intervalos de tiempo de un cultivo entre células epiteliales del túbulo renal se halló una creación de nanotubos de túnel entre las células T CD4+, con una formación de sinapsis de contenido viral entre los macrófagos y las células epiteliales del túbulo renal con intercambio de material citoplasmático, la formación de sinapsis virológicas está implicadas en la transferencia viral de célula a célula en el riñón.

Okafo et al.,⁸⁰ en sus resultados encontraron estructuras llamadas los nanotubos tunelizadores que son un conjunto de canales de comunicación intercelular de gran alcance, que son usados por las células latentes del VIH-1 para la transmisión de materia genético o estructuras como vesículas a células sanas, así mismo de este sistema facilita a que la infección por el virus tenga una mayor capacidad de utilizar a los macrófagos infectados para

amplificar la infección en aquellas células que todavía no se han afectado, lo que se logró demostrar que los nanotubos tunelizados propagan y replican la enfermedad a estructuras cercanas, destacando nuevas acciones terapéuticas para nuevos tratamientos contra la patología, también se hace mención de canales de unión de gap, como otro medio de comunicación para las células.

Ambos autores relacionan sus estudios y llegan a la conclusión que los macrófagos transfieren virus a las células cercanas mediante contacto directo, por medio de un mecanismo llamado nanotubos tunelizados capaces de impulsar la diseminación de estructuras como vesículas, dentro de células sanas, permitiendo el intercambio de moléculas pequeñas a través de distintos sitios. Hughes y su equipo logran evidenciar en su estudio in vitro la formación de nanotubos y sinapsis entre los macrófagos y las células renales permiten la propagación del VIH-1 lo que proporciona un mecanismo por el cual la patología puede expandirse dentro del riñón y presentar persistencia viral, ambos estudios también concuerdan con la ampliación de nuevas investigaciones para un crear unos diseños en contra de la enfermedad.

Agosto et al.,⁸¹ en su estudio de investigación logro evidenciar que las células T CD4+ activadas infectadas tiene la capacidad de transferir a otras células CD4 en reposo con solo el contacto celular, además se demostró que los virus generados del contacto directo entre las células son más susceptibles que si se dieran por otros mecanismo de transmisión, así mismo no se demostró ningún fenotipo involucrado, los datos obtenidos en el estudio revelan que transmisión cada por el mecanismo de contacto directo entre las células mencionadas son un factor de establecimiento y persistencia de las infección en aquellas células en fase de latencia.

Bracq et al.,⁸² en su revisión menciona que hay un medio de contacto entre las células T, con un mecanismo molecular llamado Env-CD4, que permite transmitir el virus, esto tiene como capacidad una transferencia mejorada para poder enlazarse en la célula sana, se describe también como una sinapsis virológica, una de las características halladas que el

VIH-1 también mejora la superficie de contacto de las células infectadas con el medio ambiente, también se halló puede crear enlaces entre las células, los llamados TNT. Se concluye que se necesitan más estudios para obtener datos más precisos sobre los mecanismos intercelulares y sus estructuras.

En los párrafos anteriores se hace mención de dos mecanismos de transmisión del VIH-1 de célula a célula capaz de permitir la persistencia de la latencia, ambos concuerdan que la transmisión intercelular a través del contacto directo entre células es un modo importante de propagación en aquellas células sanas, Bracq et al.,⁸² mencionan un mecanismo molecular conocido como Env-CD4, capaz de facilitar la interacción de entre las células, sin embargo en los estudios de Agosto et al.⁸¹, no se hace mención de algún fenotipo que ayude a las células a facilitar el enlace.

4.2.2 Control transcripcional de la latencia del VIH-1

Mbonye et al.,⁸³ en sus estudios describe el mecanismo transcripcional de VIH-1, la entrada de las células T en su estado de reposo inicia con la transcripción del virus, de primer lugar se da una secuenciación de factores de iniciación como lo son el factor nuclear de células T activadas (NFAT) el factor nuclear κ B (NF- κ B) a nivel del citoplasma, posteriormente se altera la activación de la señalización del factor b de elongación de la transcripción positiva (P-TEFb) con degradación provocando células no activas, se da una interacción de las células T en fase de latencia con el complejo P-TEFb y una proteína llamada HEXIM1/2, se da acciones de silenciación epigenético que asegura la latencia del virión, se da una estimulación de las células T de memoria con activación del receptor de células T (TCR) lo que reactiva la transcripción, y propagación del VIH-1 y la transcripción.

En la revisión bibliográfica anterior hace mención a las vías moleculares que regulan la latencia, en ellas se menciona factores de iniciación como lo son (NF- κ B) y el (NFAT),

se describe que las células T activadas inicia un proceso llamado transcripción del VIH, esto da a que se active el factor b de elongación de la transcripción positiva, factor celular primordial para la transcripción del VIH-1, por lo que provoca la degradación con el resultado de formación de células inactivas mediante la subunidad ciclina T1 (CycT1), posteriormente esa misma molécula se ensambla con otro complejo, se dan los eventos de silenciamiento epigenético que aseguran latencia del virus en la célula, esto provoca la activación de las células de memoria, provocando la replicación y propagación del VIH-1.

4.2.3 Silenciadores epigenéticos

4.2.3.1 Actividad de las histonas metiltransferasas

Khan et al.,⁸⁴ hace mención sobre dos mecanismos que están relacionados en el establecimiento de la latencia del VIH-1, el primero son por las proteínas del grupo policomb llamadas PcG, específicamente la PRC2 de H3K27, esta tiene acción en la transcripción viral en la fase temprana de la infección, con respecto a su segundo mecanismo, se describe que la latencia viral también es dada por la PRC2 de la pero en esta caso en una infección activa por VIH-1, por lo que esta proteína actúa como cofactor en la fusión para varias enzimas que van a modificar el ADN, incluyendo en la expresión de genes pro virales mediante la metilación de histonas, la proteína mencionada también está relacionada en el silenciamiento transcripcional y la creación de la estructura de cromatina, así mismo actúan en complejos y modulan los mecanismos epigenéticos del promotor integrado del VIH-1, por lo que es fundamental la función que tiene las proteínas PcG en el control molecular de la latencia del VIH-1.

Nguyen et al.,⁸⁵ los estudios llamados ChIP muestran que las subunidades centrales de PRC2 se potencian en las regiones que están cerca del promotor del VIH-1, estos se van a trasladar cuando se reactiva la transcripción del VIH-1 . Por lo que todo el complejo PRC2 se recluta en el promotor del VIH-1 para activar una restricción y bloquear la transcripción

del VIH-1, así mismo el debilitamiento de cada una de las subunidades de PRC2 en las células T Jurkat también resultó en una reducción del silenciamiento del VIH-1. El agotamiento de EZH2 tuvo el mayor impacto, presumiblemente debido a su actividad enzimática, por lo que se halló que la proteína PRC2 como el EHMT2 son necesarios para el establecimiento y mantenimiento del silenciamiento pro viral del VIH-1 en células primarias, además en este estudio se incluyó tratamiento de células con inhibidores de EZH2 o EHMT2 durante el establecimiento de la latencia del VIH-1 en células Th17 proporcionando que las histonas metiltransferasas disminuye la eficacia de las restricciones epigenéticas impuestas al VIH-1 que están asociados a la latencia.

En los estudios mencionados anteriormente se describe una proteína involucrada en los mecanismos de la latencia del virus ambos autores concuerdan que la PRC2 tiene acción en la transcripción del mismo, y el silenciamiento transcripcional, además detallan posibles características con relación a la metilación de histonas y varios complejos epigenéticos asociados al promotor del virus capaz de permitir y mantener el virión en modo de latencia, aunque Khan et al menciona dos posibles mecanismos en los cuales tan relacionados con la latencia, Nguyen et al en su estudio aporta a las células Jurkat como parte del silenciamiento del virus, y también se estudió se incluyó el estudio de los inhibidores de EZH2 en contra de las restricción que son generadas por el VIH-1, Ambos están de acuerdo en seguir investigando más estos hallazgos para lograr encontrar nuevas estrategias terapéuticas en contra de la enfermedad.

Li Z et al.,⁸⁶ hacen mención sobre estudio anteriores donde fue hallado una proteína nombrada como bromo dominio Brd4, la cual es promotora de la latencia del VIH-1, esos estudios dieron como resultado que la proteína se une al Repetición terminal larga (LTR) viral para inhibir la transcripción dada por la proteína Tat, en el estudio actual se describió que el LTR latente del virus, tiene un contenido disminuido de histona acetilada H3 (AcH3) pero un alto contenido de AcH4, que recluta Brd4 para inhibir la transactivación de Tat, así

mismo la lisina acetiltransferasa KAT5 promueve la latencia mediante la acetilación de H4 en el pro virus

Conrad RJ et al.,⁸⁷ Identificaron que la isoforma corta de BRD4 está relacionada con la latencia del VIH-1, se halló que la proteína anteriormente mencionada está muy involucrada con la cromatina específicamente los complejos SWI/SNF que contienen BRG, la proteínas BET activan la expresión de genes celulares pero su acción reactiva la transcripción latente del VIH-1, afirmando que miembro de la familia BET dada por el BRD4 (BRD4S) actúa como un correpresor de la transcripción del VIH-1, por lo que va a ir promoviendo la latencia del VIH-1 al tener interacción con los complejos represivos remodelación de cromatina SWI/SNF.

Con respecto en los dos párrafos anteriores que confirma que la proteína BRD4 está involucrada en la persistencia de latencia debido a la acción que tiene con la transcripción, aunque ambos estudios tienen objetivos de investigación diferentes hay relación entre ellos, Li Z y sus colaboradores hace relaciona que la proteína en estudio se une al (LTR) para inhibir la transcripción. Conrad RJ y su equipo hallo la isoforma corta de BRD4 promueve la latencia del VIH-1 al involucrar complejos represivos de remodelación de cromatina SWI/SNF capaz de actuar como correpresor de la transcripción del VIH. Ambos estudios afirman la importancia de seguir investigando para involucrar nuevas investigaciones con agentes que permitan bloquear la proteína y así evitar que persista la latencia.

4.2.3.2 Actividad de las histonas deacetilasas

Larguet F et al.,⁸⁸ en su investigación sobre el mecanismo de la histona deacetilasa (HDAC1), se revelo que estos actúan con la integrasa del VIH-1, el cual va a tener un papel muy complejo en la replicación del virus, tomando los resultados de otros estudios y los

analizados en el proyecto se llegó a la conclusión que el HDAC1 va a proceder de manera relevante a la transcripción inversa de manera tardía y este procede a interactuar a través de un de múltiples factores células que van a involucrar, estos son los INI1, Gemin2 y la integrasa, además sugieren que el HDAC1 puede tener relación con la poca efectividad del virus por su incorporación a su propia partícula, y esto revela un papel importante en el ciclo de replicación y su relación con los estudios que se están investigando con la familia HDAC.

Yang X et al.,⁸⁹ demuestran que la molécula FKBP3 puede enlazarse de manera indirecta a la LTR del VIH-1 reclutando a HDAC1/2 con que promueve a la des acetilación de histonas e induce la latencia del VIH-1, esto se dio por la reactivación de múltiples líneas celulares latentes con modelos primarios de células T latentes CD4 por lo que se concluye que se descubrió que el mecanismo molecular dado por el FKBP3 suprime la transcripción del VIH-1, el cual es fundamental para el establecimiento de la latencia del VIH en las células T CD4 + al cambiar el estado de la des acetilación de las histonas, que este último es un importante activador latente del VIH-1.

En las dos investigaciones pasadas se menciona el mecanismo de la des acetilación de las histonas causante de la persistencia del virus, por su establecimiento dada a nivel de la transcripción, aunque los estudios no comparten los mismos hallazgos ya que tienen diferentes enfoque, los autores coinciden dentro de su proyecto de investigación la importancia del HDAC1, el primer estudio dado por Larguet y sus colegas llegan a la conclusión que HDAC1 tiene relación con la integrasa del VIH-1, en cambio el segundo estudio tiene se hace mención de una molécula nueva capaz de promueve la reversión de la latencia usando el mecanismo de la des acetilación de las histonas, con el resultado de una posible bloque de la transcripción inversa.

Tabla 11. Mecanismos implicados en diferentes reservorios virales del VIH-1

Estructuras involucradas	Mecanismo	Autores
Macrófagos	Propagación de célula a célula del VIH-1 dada por sistema de nanotubos tunelizados	Hughes et al., ⁷⁹ Okafo et al., ⁸⁰
Células T CD4+	Liberación de partículas libres de células mediante el contacto directo entre las mismas, por medio de sinapsis virológica	Agosto et al., ⁸¹ Bracq et al., ⁸²
Células T CD4+	Factores de iniciación de la transcripción del VIH-1 (NF-κB), (NFAT) y (P-TEFb)	Mbonye et al., ⁸³
Células T CD4+	Metilación de histonas dada por la proteína PRC2	Khan et al., ⁸⁴ Nguyen et al., ⁸⁴
Células TCD4+	Proteína BRd4 inhibí la transcripción	Conrad RJ et al., ⁸⁷ Li Z et al., ⁸⁶
Células TCD4+	Bloqueo de histonas deacetilasas	Larguet F et al., ⁸⁸ Yang X et al., ⁸⁹

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias ⁷⁹⁻⁸⁹.

4.3 Determinar los alcances de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en los reservorios virales latentes.

En los pacientes con una buena adherencia, la terapia antirretroviral inhibe la replicación del VIH-1, lo que restaura la función inmune aumentando el conteo CD4, esto va a prevenir el desarrollo de enfermedades oportunistas. Sin embargo, el TARGA no es una solución definitiva, ni la cura ya debe usarse de por vida. La persistencia de reservorios virales ha sido un obstáculo relevante para el tratamiento contra el VIH-1. Los reservorios latentes se mantienen a través de la proliferación celular, pero tienen la capacidad de persistencia viral, aunque se ha propuesto el TARGA como un mecanismo potencial de erradicación del VIH-1 con el tiempo, estudios indican que el tratamiento actual no es eficaz contra los reservorios, y varios autores concuerdan que regímenes de tratamiento son

igualmente eficaces para inhibir la replicación. En esta búsqueda por obtener más información sobre los alcances de la terapia antirretroviral de gran actividad discutiremos el conocimiento actual sobre el papel de los regímenes de TARGA en la persistencia del VIH, con especial atención en la evidencia reciente que hay con respecto al reservorio del VIH-1 entre personas infectadas que reciben terapia de TARGA.

4.3.1 Antagonista de CCR5

Madrid et al.,⁹⁰ en su investigación de muestra limitada de 20 personas con VIH-1 demostró una reactivación viral que aquellas células infectas por el VIH-1, se aplicó el maraviroc (MVC) durante un periodo de 10 días mostrando la activación de los reservorios virales, se vio que el maraviroc induce el NF- κ B (factores de transcripción), por el aumento de la usRNA después que la activación del mecanismo de acción bloqueando la unión del CCR5, lo que se concluyó que el medicamento no solo bloquea la unión del corrector, si no que puede tener acción como un LRA arrojando datos importantes como que el maraviroc presenta un efecto agonista residual, teniendo la capacidad de eliminar a las células T CD4+ de su estado de latencia.

López et al.,⁹¹ en su estudio muestran la actividad de MVC como reactivador de la latencia del VIH-1 in vitro , evaluado por modelos primarios de latencia de basados en células T CD4 tratadas con CCL19 o IL-7, se halló que el MVC reactiva in vitro el VIH-1 con tropismo X4 y R5 a partir de la latencia esto aumentaría la probabilidad de exposición y la vulnerabilidad viral, este ensayos se realizó en linfocitos T rCD4+ ex vivo aislados de pacientes infectados se podría afirmar que MVC es capaz de movilizar reservorios latentes in vivo y se recomienda realizar las estudios con combinación de otros medicamentos reversores.

Vicenti et al.,⁹² realizando combinación que incluye un conjunto ampliado de modelos de líneas celulares in vitro, así como un análisis ex vivo de células T CD4 obtenidas de pacientes bajo terapia supresora prolongada, en el ensayo de las células ex vivo se encontró que el MVC ejercer una estimulación débil, pero sin un patrón consistente en indicadores específicos, asociada probablemente con la expresión de superficie de CCR5, con el segundo modelo concluyo que MVC tiene un efecto sobre el VIH-1 latente, con aumento mínimo en la expresión de NF-κB con MVC, se recomendó estudiar sistemas basados en las líneas celulares para obtener datos más importantes sobre los agentes reversores.

En el estudio anterior menciona que el maraviroc promueve la reversión de la latencia del VIH-1 en las células T CD4 + en reposo, este medicamento tiene un efecto agonista sobre CCR5, lo que conduce a la activación de NF-κB y la transcripción del VIH-1, teniendo un impacto sobre los reservorios virales, con datos que sugieren el aumento en la transcripción del virus latente en las vías de señalización intracelular con activación de los reservorios, el estudio fue un ensayo clínico pequeño y limitado de 20 personas que revisión tratamiento intensificado de maraviroc durante 10 días, López et al.,⁹¹ y Vicenti et al.,⁹² recomienda más estudios para investigación de los agentes reversores, sin embargo los datos de Viceti et al.,⁹² no fueron tan concluyes como los primeros estudios.

4.3.2 Inhibidor de integrasa

West et al.,⁹³ en sus estudios de investigación sobre la monoterapia con DTG hace mención que los pacientes del grupo de TARGA no arrojaron una disminución importante, o sea significativa con respecto al tamaño del reservorio de ADN del VIH-1 durante la investigación de 192 días en comparación con el DTG arrojando que ambos grupos de estudio mostraron un aumento en su recuento de células T CD4+ durante el período de investigación, también de revelo que durante no se encontró cambios en los reservorio virales.

Braun et al.⁹⁴, indican en su ensayo clínico aleatorizado en pacientes con monoterapia con DTG vs TARGA se encontró que a las 48 semanas de haber iniciado la investigación se presentó una pequeña disminución comparable en la carga total de ADN del virus en los grupos de estudio. Se concluyó de que la carga total de ADN del virus en el grupo de monoterapia no aumentó con el tiempo, dando a entender que las células latentes del VIH se vieron afectadas en su replicación, Esto puede traducirse en un menor grado de activación de células infectadas de forma latente por VIH, así mismo aquellas personas con el tratamiento de forma temprana van a mantener una baja replicación viral en la sangre con activación de más células inmunes, dificultando que el virus ingrese a más sitios, como lo son los GALT, o el sistema nervioso central, debido a la eficacia de los antirretrovirales, se midieron los reservorios virales, sin hallazgos sobre evidencia de alteración de las células en latencia.

Por parte, Rasmussen et al.,⁹⁵ Examinaron a cuarenta y seis personas, asignadas de modo aleatorio, de esas, veintiún personas se le asignó al grupo de dolutegravir, y diecinueve al grupo de placebo, se concluyó que no hubo diferencias en los grupos de estudios, no se halló cambio en las concentraciones de los círculos repetidos terminales largos (LTR) en la replicación residual del dolutegravir. Así mismo, no se identificaron diferencias relevantes entre el grupo DTG y el del placebo en los análisis virológicos, tampoco se encontró relación en la persistencia del VIH y activación inmune.

Con respecto a los estudios anteriores se hace mención sobre la utilización de DTG un inhibidor de integrasa dentro de sus ensayos clínicos, el primero estudio revela que no hubo evidencia importante sobre el tamaño de los reservorios durante los 192 días que duró la investigación, dentro de los hallazgos más importantes lograron evidenciar un aumento de conteo de las células T CD4+, con respecto al segundo estudio sobre la monoterapia con DTG simplificada en comparación con la terapia antirretroviral combinada, se logró observar una leve disminución de la carga total del virus, se obtuvo que durante el tratamiento con

DTG la carga viral no se incrementó, dando a entender que la replicación del virus a nivel sanguíneo disminuyó, teniendo efectos sobre la activación de las células latentes, sin embargo en la medición de los reservorios virales, solo hubo caída de la carga viral, no se halló datos sobre el impacto sobre los reservorios, con respecto último estudio sobre el efecto de la intensificación antirretroviral con dolutegravir sobre la replicación residual no se obtuvieron datos sobre el impacto de DTG contra las células latentes, no hubo cambio en la persistencia del VIH-1.

4.3.3 Inhibidores de la proteasa e Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

Lombardi et al.⁹⁶, en un ensayo aleatorio concluyo que los niveles de ADN del VIH en aquellos pacientes con tratamiento dual de atazanavir/ritonavir con lamvudina vs lo que estaba tomando tratamiento con atazanavir/ritonavir + dos INTI, fue igual de exitosa para la reposición del reservorio celular, se hace mención sobre que estos medicamentos aún no están bien caracterizados para ver el impacto sobre los reservorios de VIH-1.

Rossetti et al.,⁹⁷ en su estudio de investigación donde participaron cuarenta y ocho sujetos con infección del VIH, estos pacientes presentan regímenes basados en (Inhibidor de Proteasas) IP o (inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa) NNRTI, con un nivel plasmático de ARN del VIH en indetectable, de ellos treinta y cuatro pacientes cambiaron a un régimen basado en raltegravir, se halló una disminución del reservorio de latencia del VIH-1, en las células periféricas, no se evidenció diferencias entre los niveles de ARN del VIH-1 en ninguno de los grupos de control.

Quirós et al.,⁹⁸ en su estudio retrospectivo en pacientes infectados por el VIH sin tratamiento previo con TARGA empezaron con una variedad de esquemas como lo fueron el DTG, RAL, EVG Y el ATZ/rtv, teniendo una tasa de éxito total de la reducción del carga

viral, dentro de los datos obtuvieron marcadores de inflamación, el EVG de observo tener interleucinas como IL-7, IL-6 y DD con respecto a los demás esquemas, se comentó dentro del estudio la especulación por otras autores sobre la reducción de los reservorios virales por parte de INSTI, sin embargo en su investigación no hubo mención sobre datos de las células infectadas latentes.

En los tres párrafos anteriores se hace referencia a tres estudios sobre el TARGA, los autores concuerda con la poca efectividad que arrojan sus resultados con respecto al impacto que tiene el tratamiento sobre los reservorios, virales, Lombardi et al., destaca en su ensayo sobre la acción que tiene en la reposición del reservorio, pero no halla datos sobre la latencia del mismo, la segunda revisión se menciona sobre una posible disminución de las células en latencia a nivel de sangre periférica, aunque no se demostró cambio en los niveles de ARN, y en la tercera se usaron variedad de esquemas, donde solo se logró conseguir disminución de la carga viral, no se logró obtener evidencia sobre los reservorios.

4.3.4 Inhibidores post fijación de los CD4

Lacob et al.,⁹⁹ en su revisión se explica que ibalizumab es un anticuerpo monoclonal importante que son capaces de poder identificar y atacar específicamente un único epítipo antigénico, este medicamento va a formar cambios a nivel de los receptores CD4, gp120 y CCR5/CXCR4 lo que evita los efectos de la unión posterior, haciendo un bloqueo de la respuesta inmunosupresora, tiene como vía administración intravenosa y subcutánea con una acción importante en aminorar la carga viral del VIH, además de evitar la disminución de las células TCD4, no se halló datos sobre la repercusión en contra de los reservorios virales dentro de sus mecanismo de acción, se discute que se necesita más estudios para ver sus alcances y posibles combinaciones con los otros antirretrovirales.

En el estudio anterior, indica que los inhibidores post fijación de CD4, tiene como función disminuir la carga viral, con efecto directo en las células TCD4, se demostró que las células no disminuyen, todo lo contrario, hay un aumento de las mismas, no se encontró antecedentes de su mecanismo con a algún impacto sobre los reservorios según la evidencia descrita en la revisión bibliográfica.

4.3.5 Inhibidores de la fijación a los CD4

Sivanandy et al.,¹⁰⁰ en su revisión bibliográfica menciona un estudio de la eficacia de fostemsavir, se describe que tuvo la aprobación de la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (FDA) en 2021, este medicamento se enlaza directamente a la subunidad de la glicoproteína gp120 en la envoltura gp16, se cita que en una fase del tercer ensayo se analizó a unos treientos setenta y dos pacientes con VIH -1 que tuvieron problemas con los esquemas de tratamiento, se encontró que dicho fármaco era eficaz para mermar el ARN del VIH e incrementar el conteo de las TCD4+, esta revisión también encontró que el uso de la combinación de fostemsavir con otras familias de antirretrovirales disminuyo de manera importante la carga viral y mejoró la función del sistema inmunológico, no se describe el efecto del medicamento en contra de los reservorios virales.

En la revisión bibliográfica anterior sobre un ensayo de tercera fase, se hace referencia a que se investigó el fostemsavir, donde su mecanismo de acción se da por la inhibición selectivamente la interacción entre el virus y los receptores celulares TCD4 uniéndose directamente a la unidad gp120 y gp16, teniendo efecto positivo con el aumento de las células CD4 y disminución de la carga viral, se halló datos sobre medición de los reservorios, o de la persistencia del mismo, el medicamento fue aprobado por la FDA en el 2021.

4.3.6 Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido

Triniti et al.,¹⁰¹ en su estudio comprobaron sobre la familia de los antirretrovirales los Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) comprobaron la acción de poder destruir las células T CD4 infectadas en su forma latente y depurar los virones integrados después de la persistencia del virus, se infectó a las células T en sangre periférica, con un virón defectuoso llamado GFP en la membrana que cubre la célula involucrada, los virus tuvieron una activación junto con la acción de agentes reversores llamados scriptaid y prostratin, se revelo que aun sin los reversores tuvieron una activación simultanea del virión, y se demostró que se redujo las cantidad de células GFP+ p24Gag+, además los dos medicamentos reversores tuvieron doble reactivación en comparación de solo la acción de los NNRTI.

Zerbato et al.,¹⁰² En sus hallazgos demostraron que los NNRTI pueden disminuir la producción de VIH-1 en relaciona las células T CD4 en reposo infectadas en su forma latente, se argumentó que esta investigación es relevante para próximos estudios cuyo objetivo será seguir analizando la erradicación del VIH-1, el estudio se dio con material Ex vivo en donantes que estaban con tratamiento, se recomienda que el análisis de este estudio se debe de hacer con cuidado, ya que el resultado está relacionado con moléculas virales extracelulares el cual fue parte del proceso final de discusión del estudio.

Rothenberger et al.,¹⁰³ explican en su resumen, la comparación la tasa de deterioro del tejido linfoide (LT) con materia celular en latencia en personas que comenzaron con RAL con aquellas que comenzaron con efavirenz (EFV), dentro de los hallazgos se encontró que hay una penetración de los del RAL en el tejido linfoide, la hipótesis que se tenía era que el RAL se tenía buena interacción con el tejidos para acelerar la supresión de la producción del VIH dentro del organismo, con ello la capacidad de descomposición de las células latentes, sin embargo no se demostró y más bien se comprobó que no hay diferencia entre el EFV Y RAL en la penetración de los tejidos, se halló persistencia de las células de latencia, a pesar

de tener niveles de tratamiento óptimo, se discute que los resultados obtenidos se necesitan más investigaciones sobre nuevas maneras que permitan que los tratamientos contra el VIH-1 tengan mayor penetración en los tejidos linfoides teniendo la capacidad de impedir la persistencia del virus.

Darcis et al.,¹⁰⁴ en su revisión con otros estudios, comenta que el RAL Y DTG en relación con la acción que van a tener con la persistencia de las células latentes sigue siendo controversial y más en aquellos pacientes con esquema de tres medicamentos, varias investigaciones, se menciona que estudios no arrojaron datos efectos que demuestren algún impacto contra los reservorios virales, el hallazgo del estudio realizado de las implicaciones para la persistencia de los reservorios virales a pesar de tratamiento se describe que los niveles de ARN y ADN del VIH-1 asociados a las células fueron más bajos en individuos tratados con regímenes basados en NNRTI, sin embargo, se mantiene que se necesita más estudios para determinar la eficacia de los tratamientos actuales sobre los reservorios y el impacto en el rebote viral,

además, es primordial seguir estudiando los esquemas sobre los niveles de ARN o ADN del VIH-1, dando enfoque a la capacidad de penetración del fármaco en los diferentes tejidos del cuerpo humano.

Con respecto a los cuatro autores de los párrafos escritos anteriormente se estudian a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido, los dos primeros autores concuerdan con que encontraron datos que sugieren una posible activación de las células latentes, el primero autor narra que se utilizaron dos medicamentos que se estudian para la reversión de las células infectadas, se narra que aun sin la acción de los agentes de reversión se disminuyó una cantidad de viriones, además aclara que con hubo reactivación doble con la utilización de los agentes potenciadores, el estudio se logró evidenciar una disminución de la producción de VIH-1 con relación a las células que se encuentra en estado de latencia.

Con la tercera revisión se analizó a los NNRTI y a los inhibidores de integrasa donde por medio de una hipótesis consideraron al RAL como un medicamento que tuviera mejor alcance que los tejidos linfoides teniendo acción en contra de las células latentes de la zona, sin embargo no se evidencio que haya diferencia entre el EFV Y RAL con respecto a la penetración en los tejido linfoides, se documentó persistencia del VIH-1, a pesar de que los pacientes tuvieran niveles subóptimos durante el estudio, se recomendó seguir analizando más detallada la interacción de los medicamentos para lograr obtener datos más precisos en relación a la capacidad real que tiene el TARGA en relación a la biodisponibilidad que se haya dentro de los principales tejidos, con respecto al último párrafo, se estudió los medicamentos de familias distintas, tanto los inhibidores de integrada como los NNRTI, en esa revisión se trató de obtener datos sobre la persistencia de las células VIH-1 en esquemas de tres medicamentos, no se evidencio datos que revelaran alguna acción de estos medicamentos en contra de las células en estado de reposo, se describió de manera limitada cierta acción con los NNRTI, pero los resultados no fueron concluyentes, al igual que los primeros autores de los párrafos anteriores, se sugiere seguir determinando el impacto que tiene los antirretrovirales con los principales reservorios del cuerpo humano.

Tabla 12. Terapia antirretroviral de gran actividad y sus resultados en contra de los reservorios

Familia	Resultados	Autores
Antagonista de CCR5	-Maravoroc induce el NF- κ B, se encontró evidencia que reactiva in vitro el VIH-1 con tropismo X4 y R5 con efecto en contra de los reversores. -Todos los autores concuerda que se necesita	Madrid et al., ⁹⁰ Huertas et al., ⁹¹ Vicenti et al., ⁹²

	<p>seguir investigando más sobre impacto real que tiene el MVR en contra de los reservorios.</p>	
Inhibidor de integrasa	<p>-No se halló disminución del reservorio de ADN del VIH-1 en investigación de 192 días.</p> <p>- No se encontró disminución comparable en la carga total de ADN del virus en un estudio de 48 semanas</p> <p>- En una investigación con veinte siete personas seropositivas no se evidencio impacto contra los reservorios</p>	<p>West et al.,⁹³ Braun et al.,⁹⁴ Rasmusse et al.,⁹⁷</p>
Inhibidor de proteasa	<p>-Los datos no son concluyentes con la acción en contra de los reservorios.</p> <p>- Es un estudio con treinta y cuatro pacientes, se observó disminución del reservorio de latencia del VIH-1, en las células periféricas.</p>	<p>Lombardi et al.,⁹⁶ Rossetti et al.,⁹⁷ Quirós et al.,⁹⁸</p>

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos	-Los datos no son concluyentes con la acción en contra de los reservorios. -Es un estudio con treinta y cuatro pacientes, se observó disminución del reservorio de latencia del VIH-1, en las células periféricas.	Lombardi et al., ⁹⁶ Quirós et al., ⁹⁸ Rossetti et al., ⁹⁷
Inhibidores post fijación de los CD4	Solo se halló evidencia de disminución de la carga viral, y aumento del conteo de CD4	Lacob et al., ⁹⁹
Inhibidores de la fijación a los CD4	Solo se encontró evidencia de disminución de la carga viral y aumento de conteo de CD4.	Sivanandy et al., ¹⁰⁰
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido	-Escasa evidencia -Reducción de las células GFP+ p24Gag+ - Niveles Bajos de ARN y ADN del VIH-1	Triniti et al., ¹⁰¹ Zerbato et al., ¹⁰² Rothenberger et al., ¹⁰³ Darcis et al., ¹⁰⁴

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias ⁹³⁻¹⁰⁴.

4.4 Identificar las posibles terapias farmacológicas actuales que se han descrito con efecto sobre los reservorios virales latentes.

4.4.1 Tratamiento antirretroviral

Madrid et al.⁹⁰, determinaron que la capacidad del maraviroc, un antagonista del CCR5 utilizado como fármaco antirretroviral, activa el VIH-1 latente en personas infectadas que reciben terapia antirretroviral, se demostró que maraviroc puede activar NF- κ B y, asimismo, persuadir a la transcripción latente del VIH-1 en células T CD4 + que están en estado de latencia en paciente que reciben terapia antirretroviral.

López et al.,⁹¹ menciona que es el único antagonista de CCR5 aprobado actualmente por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos, la Comisión Europea, varios otros países para el tratamiento de pacientes infectados, en su estudio mostró maraviroc tiene acción contra la activación de la latencia de las células infectadas con el VIH-1, especialmente a las células T primarias CD4+ o las de memoria central, teniendo un papel importante como agente reversor, este incluyó también en la investigación al Bryostatín-1.

Ambos autores concuerdan que el antagonista de CCR5, único fármaco aprobado por la FDA, conocido como maraviroc que se encuentra dentro de algunos esquemas de tratamiento actual contra VIH-1 tiene un efecto comprobado en las células CD4+ o las de memoria central, estas son reservorios principales, y ambos estudios afirman que el mencionado fármaco tiene la capacidad para que despierten y liberen materia genética del virus.

4.4.2 Anticuerpo monoclonal anti-CD20

Sierra et al.,¹⁰⁵ demuestran en su estudio ex vivo que hubo reactivación viral por parte de las células con reservorio viral de VIH, se halló un aumento de los niveles de ARN y CD20 que co expresan, además el rituximab indujo la disminución de las células reactivas por el virus, se contempla que una reactivación in vivo en las células virales latentes, con el uso de un LRA, puedan potenciar el medicamento y así obtener un impacto más positivo y relevante contra la persistencia del virus en el cuerpo, así mismo hay que considerar las implicaciones en la salud con la terapia anti-CD20, la cual podría tener desarrollar ciertas inmunodeficiencias, por lo que se recomienda seguir realizando más estudios del uso de LRA combinado con terapias anti-CD20 para obtener mayores beneficios.

Bronnimann et al.,¹⁰⁶ En su estudio de revisión hace mención que una posible estrategia para agotar el reservorio de las células en latencia en los folículos de células B es atacar los folículos, con mecanismo dirigidos a células B como rituximab, además refiere que el rituximab es un fragmento de anticuerpo anti-CD20 que induce la apoptosis en las células B la cual sería beneficioso para los reservorios virales.

Los estudios anteriores hacen referencia al impacto que tiene el anticuerpo monoclonal anti-CD20 en contra de los reservorios virales, el primero menciona en su investigación que el rituximab elevó los niveles de ARN, confirma que un LRA podría aumentar la eficacia en contra de los reservorios latentes, sin embargo hace hincapié en los efectos secundarios al uso del fármaco como lo son las inmunodeficiencias, el segundo estudio describe una estrategia para agotar las células de reservorio atacando los folículos de las células B, produciendo destrucción y así obtener disminución de las células infectadas, en esta investigación no se hallan datos sobre posibles efectos adversos.

4.4.3 Diterpenos dafnano

Li et al.¹⁰⁷, realizaron un análisis del compuesto de wikstroelida E, encontraron que este tenía función de regulación de ciertas vías de señalización incluida TNF y NF- κ B, se halló que el diterpeno tiene la habilidad de revertir a las células latentes utilizando las vías de PKC-NF- κ B, así mismo se obtuvo datos para confirmar con su transcriptoma, se encontró que la proteína Tat, tiene relación importante con la activación de las células en latencia, se vio que las células que se les añadió wikstroelida E tuvo un impacto por las células infectadas, el compuesto viene de las yemas de *Wikstroemia chamaedaphne*.

Desoky et al.,¹⁰⁸, en su investigación encontraron tres nuevos diterpenos, se utilizó el *S. chamaejasme* L. y *Wikstroemia retusa* A. entre estos, gnidimacrina, estelleralida A, y wikstroelida A, los cuales arrojaron datos sobre su potencia en la actividad de transcripción del VIH, por lo que se concluyó que estos pueden ser componentes relevantes en estudios posteriores como posibles agentes reversibles, este fue un estudio sobre los diterpenos naturales dafnano y tigliano.

Durante la fase de investigación sobre nuevos compuestos con acción en contra de los reservorios se halló dos estudios con similitud, ambos son sustancias derivadas de los diterpenos, compuesto encontrado en plantas, el primero estudio se descubrió la estructura del wikstroelida E que usan vías de señalización como el NF- κ B capaz de revertir la latencia, el segundo estudio fue aislamiento, síntesis y relación estructura-actividad donde se encontró tres nuevos diterpenos, uno de ellos wikstroelida A donde arrojaron datos que sugieren potencia en contra de la persistencia celular, ambos estudios recalcan la importancia de seguir investigando mencionadas estructuras como nuevos posibles agentes reversores de la latencia.

4.4.4 Inhibidores de la histona desacetilasa

Exposito et al.,¹⁰⁹, en su estudio investigo algunas familiares de los agentes reversores su impacto y la su capacidad de inducir las transcripciones virales de las células T CD4, se encontró que aproximadamente de un 3 a un 31% fracciones de reservorios virales con activación de las células latentes, esos estudios incluyeron, los de la familia de los inhibidores de la histona desacetilasa de dentro de ellos, el romidepsin y Panobinostat, se estudió también y el inhibidor del Bromo-dominio y los agonista de PKC como lo fue el Bryostatín-1.

Mota et al.¹¹⁰. en su investigación sobre la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos de la estrategia patadas y muertes que se han publicado hasta la fecha, además de ensayos con posibles diseños a futuro se halló cierta discrepancia con las limitaciones del ARN de VIH-1 empalmado y sus proteínas reguladoras lo que reduce el procesamiento y la acción de que tiene las células T CD4 + aplicadas con ciertos fármacos de la familia de los inhibidores de la histona desacetilasa, los resultados también demuestran que los agentes reversores deben de investigarse su acción inmune, para tener mejor interpretación de la expresión verdadera de los antígenos como potenciadores y así mejorar la función de las células inmunes, además se recomienda aprovechar la capacidad de HDACi que tiene para la transcripción e identificar las limitaciones de los fármacos contra la actividad de la latencia del VIH-1.

Maxwell et al.,¹¹¹ en su investigación, pretenden identificar la función que tiene la familia de los inhibidores de la histona desacetilasa y su actividad transcripcional en este caso mediada por vorinostat (VOR), se identifican cinco genes que pueden ayudar como marcadores de HDACi, por lo que se inicia con la administración del medicamento al huésped a dosis repetidas, donde se demuestra el efecto que hay con respuesta transicional del VIH-1 con el VOR, dando a entender la capacidad que tiene para atacar y responder con

una dosis de apenas de veinticuatro horas, esto implica que hay una reducción de la respuesta que tiene el VIH-1 en las células TCD4 que se encuentran en latencia, sin embargo dichos mecanismos probablemente no se deban a una respuesta de expresión génica refractaria por el VOR, sino a otros factores limitantes como lo son el P-TEFb(cofactor transcripcional), se recomienda seguir el estudio del uso de VOR como agente reversor importante para poder despertar de las células en fase de latencia.

En los tres estudios anteriores se hace referencia la posible habilidad que tiene los inhibidores de la histona desacetilasa con su actividad transcripcional como mecanismo en común entre los estudios, en el primero se realiza un estudio de varios agentes reservores donde se genera demuestra una activación de hasta un 31%, ahora, en relación al segundo estudio ellos encuentra cierta limitación sobre la capacidad real que tiene los inhibidores de la histona desacetilasa con el ARN de VIH-1 y las proteínas que regulan el proceso de latencia, además en relación a la tercera investigación, se estudia específicamente al vorinostat y su potencia para revertir la latencia, ellos afirman cierta capacidad que tiene el medicamento en actuar solo en veinticuatro horas, así mismo tiene una hipótesis sobre que ella reducción sea una respuesta más que todo refractaria por mecanismo no muy bien conocidos como lo es el cofactor transcripcional P-TEFb, en resumen los tres estudios concuerdan que se debe de seguir profundizando más las investigación de los agentes reversores por sus hallazgos relevantes en contra de las células TCD4, sin embargo solo Exposito et al.¹⁰⁹, hace mención sobre porcentaje de impacto contra los reservorios, aunque en su estudio y utilizo varias medicamentos de diferentes familias.

Beliakova et al.,¹¹² en los estudio compararon los efectos del ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA) y romidepsina (RMD) sobre la expresión génica en células T CD4 + primarias entre genes cuya expresión fue modulada por ambos agentes HDACi, se identificó genes implicados en la latencia del VIH-1, estos genes deben de investigarse como objetivos adicionales para mejorar los resultados terapéuticos de las estrategias contra los

reservorios virales, ya que se encontró efecto que pueden inhibir y estimular las expresiones del VIH-1 cuya finalidad podría que la reactivación y la pérdida la persistencia del virus.

Zaikos et al.,¹¹³ documentan que los hay dos factores celulares que están implicados en el crecimiento y en la expresión de los genes virales, esta investigación logro identificar las limitaciones los inhibidores de la pan-histona desacetilasa en la potencia de reversión de la latencia y la eliminación de células infectadas como lo son los linfocitos T citotóxicos y las células NK, debido a la poca acción en contra de los (NF- κ B y Hsp90), sin embargo se mostró que los agentes selectivos con el agonista de PKC como lo son el briostatina-1 tuvieron una mayor expresión de la proteína del VIH-1 por las células en fase de latencia . Además, la combinación de entinostat y briostatina-1 indujo el crecimiento viral, mientras que las combinaciones de briostatina-1 con pan-HDI no lo hicieron, esta discusión da a entender no es probable que los agentes reversores que utilizan pan-HDI tenga impacto en la eliminación de las células infectadas, se recomienda que se necesitan más análisis para identificar alternativas menos tóxicas que briostatina-1 como LRA .

Khoury et al.¹¹⁴, en su revisión, destaca la importancia de la proteína Tat como causante de la latencia en las células T CD4+ que están en estado de reposo, se explica que esto limita la acción que tiene algunos agentes reversores como lo son los inhibidores de la histona desacetilasa ya que ellos lo logran inducir su mecanismo en ausencia de Tat, por lo que habría restricción en la reactivación inicial del virión, así mismo se encontró que los inhibidor de la familia BET, los cuales también actúa en combinación con Tat para activar la transcripción del VIH , puede permitir un enlace incluso en ausencia de Tat, por lo que son mecanismos que se debería de estudiar más.

Se establece, según los tres autores cierta capacidad que tiene los inhibidores de la histona desacetilasa, y otros agentes reversores como lo son las inhibidores de la familia Bet y lo agonista de PKC, para ser estudios como grandes posibles tratamientos contra la

persistencia del VIH-1, Beliakova et al., y sus compañeros identificaron genes implicados en de los medicamentos cuyos resultados son relevantes y se deberían de estudiar más, así mismo Zaikos et al.¹¹³, observa ciertas limitaciones de los inhibidores de la pan-histona desacetilasa y su capacidad de atacar a las células latentes, pero rescata a los agonista de PKC como el briostatina-1, ya que tuvieron una mayor impacto en contra la proteína del VIH-1, a pesar de estos resultados se idéntico efectos secundarios en este caso la toxicidad que puede generar briostatina-1, Khoury.¹¹⁴, et al, destaca la proteína Tat como factor importante en la latencia e identifica posibles dificultades que tiene los inhibidores de la histona desacetilasa pero resalta a los inhibidores de la familia BET como agentes no dependientes de la proteína Tat.

4.4.5 Inhibidores de BET

Lu et al.¹¹⁵, en su estudio de las moléculas del tratamiento con PFI-1 y RVX-208 que se analizaron con otros agentes reversión de latencia, se logró evidenciar la reactivación de manera importante contra la transcripción del VIH-1 gracias a la activación eficiente del factor P-TEFb al potenciar la fosforilación de CDK9 en células T infectadas de forma latente in vitro. Los dos inhibidores de BET también reactivaron ex vivo la transcripción del VIH-1 en células T CD4+ en reposo derivadas de pacientes con TARGA , que se encontrara acción de las células inmunes, los descubrimientos , en combinación con los datos obtenidos en las investigaciones anteriores, afirman aún más que los inhibidores de BET son un grupo de compuestos líderes para combatir la latencia del VIH-1 para la eliminación y la persistencia de la latencia.

Con respecto al estudio anterior se hace mención sobre los donde se halló datos de reversión en las células latentes con la activación de la transcripción de las células T CD4+ en pacientes con tratamiento, además en un estudio ya comentado anteriormente por Khoury et al.¹¹⁴ , concluye que los inhibidores del BET presentan mecanismos que no van a depender

de la proteína Tat que está relacionada con el VIH, lo cual hace pensar que hay mecanismo que están involucrado en la molécula del fármaco y se debe seguir analizando los datos obtenidos en ambos estudios.

4.4.5 Inhibidor de quinolina BRD4

Abner et al.,¹¹⁶ comentan el los inhibidores de BRD4 tiene acción en el genoma del VIH-1, y cierto desvinculo de la proteína Tat, aunque se desconoce los mecanismos específicos de acción, se sugiere que estos inhibe el dominio de BD1 dado por el BRD4, y relación con las células J-Lat, esta molécula tiene la capacidad de inmunosupresión con disminuye la expresión de c-Myc activando la liberación de los genes sensibles a la acetilación, sin embargo los datos no muestran una impacto significativo en el genoma de las células en latencia, se encontró anteriormente que el BD2 se puede unir al enlace T1 del complejo de ciclina triple acetilada, del cofactor P-TEFb, teniendo su habilidad en la transcripción del VIH-1, las moléculas en estudio fueron MMQO y JQ1, esta última tiene la capacidad de inhibir el segundo bromo-dominio de BRD4 (BRD4 BD2), funcionando como sinergia con la MMQO junto a otros inhibidores BET.

En el estudio anterior se analiza un nuevo compuesto llamado, MMQO que es capaz de reactivar la transcripción viral en varios modelos de latencia del VIH-1, la molécula activa el VIH-1 independientemente de la proteína Tat ya mencionada también en dos estudios anteriores, se investiga a los inhibidores de BRD4 sobre el impacto que puede tener en contra del genoma del VIH-1, pero los estudios no muestran tener una importante acción en contra de las células de latencia, se hace mención de la molécula JQ1 que funciona como potenciar tanto del MMQO junto a otros inhibidores BET, estos datos sugiere que por el momento hay ninguna molécula capaz de dar una solución total en contra de los reservorios, ellos sugieren una combinación de varias familias para lograr obtener datos más alentadores.

4.4.6 Inhibidores de la sumoilación de STAT5

Bosque et al.,¹¹⁷ en su investigación observó y analizó a la familia de los benzotriazoles, como posibles moléculas favorables de los agentes reversiones de latencia, se identificó como inhibidores de la sumoilación de STAT5 capaces de bloquear la actividad sumoilación de STAT5 fosforilado, potenciando la actividad STAT5, por lo que debe de investigarse para obtener más información sobre estrategias de eliminación, se vio que los benzotriazoles junto al IL-2 reactivaron y redujeron el reservorio latente y lograron la reactivación viral sin inducir proliferación celular, ni la liberación de las citoquinas y sorprendentemente no se halló activación celular.

Con respecto al autor anterior se destaca sobre el análisis de la familia de Inhibidores de la sumoilación de STAT5, donde se logró observar en un sistema *in vitro*, la reactivación del VIH-1 mediada por benzotriazoles, este fue suficiente para reducir el tamaño del reservorio latente, así mismo la reactivación viral inducida por estos compuestos no estuvo acompañada ni de la liberación de citoquinas, ni de la activación de células, ni de la proliferación de estas. Los autores descubrieron que los benzotriazoles inhiben un circuito de retroalimentación negativa mediado el bloque de la sumoilación manteniendo así la fosforilación y actividad de STAT5, se concluye que la investigación identificó a los benzotriazoles como agentes reversiones de importancia clínica y destaca a la vía de señalización de STAT5 como un objetivo a seguir analizando

4.4.7 Otras posibles moléculas como agentes reversiones de latencia

Vibholm et al.,¹¹⁸ trabajaron en el tratamiento con agonistas de TLR9, primer estudio donde participaron trece hombres y dos mujeres con un promedio de 52 años, analizaron una hipótesis para mejorar la transcripción de VIH-1 y potenciar la activación de

las células NK, con el objetivo de eliminar el VIH-1, el estudio se dio con un solo fármaco con aumento de la transcripción del VIH-1 y actividad de la inmunidad innata por completo, se recomienda mejorar aún más el efecto anti-VIH-1 de MGN1703, con una combinación de otros agentes reversores más potentes se podría lograr obtener datos de importancia para lograr erradicar el virus

Duan et al.,¹¹⁹ estudiaron la molécula llamada SMU-Z1, donde se observó que hubo una desactivación de las células con materia de VIH específicamente en las células de monocitos, se logró demostrar las activaciones las células T CD8 + pero no de las células T CD4 se vio también impacto en las células NK, las células B, este estudio se dio tanto in vitro como ex vivo de forma indirecta. Además, SMU-Z1 se catalogó como inmunomodulador capaz de potenciar las respuestas antivirales mediadas por células NK.

Wu et al.,¹²⁰ su investigación se dio con un derivado de chalcona, molécula nombrada Amt-87, se arrojó que tiene la capacidad de la reversión de la latencia del VIH activando P-TEFb, se demostró que hay tres medios diferentes, uno de ellos es la interacción Tat-SEC en la LTR viral, otro la fosforilación en el bucle T de CDK9 en Thr186 y por último el bloqueo de snRNP 7SK inactivo para liberar P-TEFb, lo que se halló que cal-conoides pueden ser una molécula importante que deben de investigarse más a fondo para identificar la eficacia y utilizarlo junto con otros agentes reversores de latencia.

Con respecto a los últimos tres estudios, se va a destacar tres compuestos familias diferentes con resultados prometedores, el primero se investiga a los agonistas de TLR9, con el estudio de la molécula MGN1703 con capacidad de potenciar transcripción del VIH-1 y actividad de la inmunidad innata, con el segundo estudio se analizó SMU-Z1, capaz de activar a las células T CD8 +, a las células NK y células B mediante la vía de señalización TLR1/2, y con el último estudio se investigó sobre los cal-conoides que son biosíntesis de los flavonoides con actividades farmacológicas con propiedades antivirales, anticancerígeno

y antiinflamatorios, ese compuesto demostró tener la eficacia de revertir a las células latentes por medio de 3 posibles vías de señalización, estos hallazgos son de importancia para posibles estudios a futuros sobre la erradicación del virus.

Tabla 13. Agentes reversores de latencia

Familias	Nombre	Hallazgos	Autores
Antagonista del CCR5	Maraviroc	-Único antirretroviral con estudios que muestran activación del NF- κ B y transcripción latente del VIH-1 en células T CD4.	Madrid et al. ⁹⁰ Huertas et al., ⁹¹
Anticuerpo monoclonal anti-CD20	Rituximab	-Mecanismos dirigidos a células B capaces de inducir apoptosis con aumento de ARN y CD20	Peinado et al. ¹⁰⁵ Bronnimann et al., ¹⁰⁶
Diterpenos dafnano	Wikstroelida E y A	-Potencia en la actividad de transcripción del VIH-1 contra NF- κ B	Li et al., ¹⁰⁷ Desooky et al., ¹⁰⁸
Inhibidores de la histona desacetilasa	Romidepsin Panobinos Vorinostat Ácido hidroxámico suberoilánilida Entinostat	-Induce las transcripciones virales de las células T CD4. -Se halló discrepancia entre los autores sobre la potencia de reversión de los HDAC, concuerdan en seguir investigado nuevos hallazgos sobre sus resultados.	Exposito et al., ¹⁰⁹ Mota et al., ¹¹⁰ Maxwell et al., ¹¹¹ Beliakova et al., ¹¹² Zaikos et al., ¹¹³ Khoury et al., ¹¹⁴

Inhibidores BET	RVX-208 PFI-1 JQ1	Activación de la transcripción de las células T CD4	Lu et al., ¹¹⁵ Khoury et al., ¹¹⁴
Inhibidores de quinilina BRD4	MMQO	Inhibe el dominio de BD1 dado por el BRD4	Abner et al.,
Inhibidores de la sumo-ilación de STAT5	Benzotrizoles	Bloquea la actividad Sumo-ilación de STAT5 fosforilado, potenciando la actividad STAT5	Bosque et al.,
Otras posibles moléculas como agentes reversores de latencia	MGN1703 (agonistas de TLR9) SMU-Z1 (Antagonista de TLR1/2) Amt-87 (derivado de chalcona)	-Actividad de transcripción del VIH-1 -Actividad del P-TEFb - Inmunomodulador capaz de potenciar las respuestas de las células NK	Vibholm et al., ¹⁶⁶ Duan et al., ¹¹⁹ Wu et al., ¹²⁰

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias ^{90-91. 105-120} .

CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- Las características de los reservorios virales del VIH son heterogéneas, no obstante, las revisiones dan como resultados los siguientes hallazgos: las células T CD4+ de memoria es el reservorio principal, estas se están ubicadas en diferentes sistemas, a su vez involucran células específicas como con los macrófagos ureterales, células epiteliales de la vagina, osteoclastos, células de la microglía y células de los túbulos renales.
- Las células que actúan como reservorios virales van tener funciones específicas dentro de los órganos afectados, de las cuales se evidencia hipertrofia por parte de las células epiteliales de los túbulos renales, aumento de la reabsorción ósea por los osteoclastos, poca respuesta inmunológica por parte de las células doble negativas en pulmón, reservorios de larga duración dado por de macrófagos hepáticos.
- Los principales mecanismos moleculares involucrados en la latencia son los silenciadores epigenéticos los cuales se dividen en las histonas desacetiladas e histonas metiltransferasas que aseguran que haya una barrera para la reactivación espontánea del pro virus en fase latente.
- Otros mecanismos celulares evidenciados fueron las siguientes: conexiones celulares con propagación de la latencia entre las células por medio del contacto directo mediado por la sinapsis virológica y difusión del material viral mediante sistemas de nanotubos tunelizados.
- El antagonista de CCR5 como lo es el maravonic es el único del TARGA con evidencia significativa en contra de los reservorios de latencia y este se encuentra

clasificado dentro los agentes reversores de latencia que se están estudian actualmente.

- Los tratamientos en contra del VIH son efectivos para la disminución de la carga viral y el aumento de los CD4, sin embargo, la mayoría no se reduce el tamaño del reservorio viral por la poca penetración que tiene en los tejidos linfoides.
- Los LRA funcionan mediante una variedad de mecanismos para estimular los provirus en los reservorios latentes para permitir la transcripción, traducción y posterior producción de virus, a pesar de ello la heterogeneidad de los reservorios contribuye en gran medida al desacierto de los ensayos clínicos.
- Los inhibidores de HDAC y el maroviroc son las únicas clases de LRA que ha logrado una prueba de concepto clínica en contra de los reservorios, no obstante, las diferentes investigaciones no han demostrado la eliminación satisfactoria de la infección latente.

5.2. Recomendaciones

Recomendaciones a la Universidad:

- Reforzar el conocimiento en los estudiantes de Medicina sobre el VIH en el área de infectología a fin de, que se puedan brindar un mayor aprendizaje sobre las estrategias actuales que se están estudiando en contra de los reservorios latentes, para que, como futuros médicos generales puedan brindar un manejo más adecuado desde la atención primaria.
- Impulsar a los futuros profesionales en el área de salud a realizar proyectos de investigación sobre el VIH , o cualquier otra patología que afecte a salud pública , con el objetivo de brindar una mejor información sobre estas enfermedades.

Recomendaciones al sistema de salud costarricense:

- Capacitar a los médicos para la detección temprana y prevención a través de programas de salud como el uso del PrEP y del PEP con el objetivo de captar a las personas con factores de riesgo desde un primer nivel de atención.
- Reforzar el papel del sector educativo como vía de acceso a la prevención con la finalidad de brindar información clara y concisa sobre las enfermedades de transmisión sexual y su impacto en la salud pública.
- Promover más clínicas de enfermedades de transmisión sexual a nivel nacional con el fin de incentivar estilos de vida saludable en el ámbito sexual y a su vez brindar diagnósticos y tratamientos de forma oportuna y temprana.

Recomendaciones para el personal de salud en general:

- Incentivar programas de investigación en Costa Rica tanto a médicos generales como residentes y especialistas que contribuya al desarrollo de métodos, tratamientos y diagnósticos más eficaces para combatir el VIH.
- Revisar protocolos e investigaciones basados en evidencia actualizada que sean adaptados al ámbito nacional y puestos en prácticas, cuyo propósito es mejorar el conocimiento, el diagnóstico y el tratamiento no solo sobre el VIH, sino sobre las

otras enfermedades de transmisión sexuales que impactan en la salud de toda la población.

Recomendaciones generales:

- Explorar nuevos enfoques terapéuticos alternativos que logren una supresión permanente del VIH-1 a través de nuevos fármacos con una biodisponibilidad de más larga duración.
- Investigar el impacto del uso cambiando de varios agentes reversores de latencia, en especial aquellos capaces de ejercer doble función tanto en la reversión de la latencia como en la inmunidad.

CAPÍTULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington: OMS [consultado el 29 de mayo del 2022]. VIH/sida [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
2. Zayas JP, Mamede JI. HIV infection and spread between Th17 cells. *Viruses* [Internet]. 2022 [Citado el 2 de junio del 2022];14(2):404-410. DOI:10.3390/v14020404
3. Gnoni M, Beas R, Raghuram A, Díaz-Pardavé C, Riva-Moscoso A, Príncipe-Meneses FS, et al. Potential role of intermittent fasting on decreasing cardiovascular disease in human immunodeficiency virus patients receiving antiretroviral therapy. *World J Exp Med* [Internet]. 2021 [Citado el 2 de junio del 2022];11(5):66–78. DOI:10.5493/wjem.v11.i5.66
4. Bosque A, Nilson KA, Macedo AB, Spivak AM, Archin NM, Van Wagoner RM, et al. Benzotriazoles reactivate latent HIV-1 through inactivation of STAT5 SUMOylation. *Cell Rep* [Internet]. 2017 [Citado el 2 de junio del 2022];18(5):1324–1334. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.01.022
5. Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev. Med* [Internet]. 2002 [Citado el 25 de mayo del 2022];53(1):1–12 DOI: 10.1146/annurev.med.53.082901.104024
6. Chun TW, Fauci AS. Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1999 [Citado el 25 de mayo del 2022] ;96(20): 10958–10961. DOI: 10.1073/pnas.96.20.10958
7. Chun TW, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1998 [Citado el 25 de mayo del 2022] ;95(15):8869–8873. DOI: 10.1073/pnas.95.15.8869
8. De Miguel R, Rial-Crestelo D, Domínguez-Domínguez L, Montejano R, Esteban-Cantos A, Aranguren-Rivas P, et al. Dolutegravir plus lamivudine for maintenance of HIV viral suppression in adults with and without historical resistance to lamivudine: 48-week results of a non-randomized, pilot clinical trial (ART-PRO). *EBioMedicine* [Internet]. 2020 [Citado el 2 de junio del 2022]; 55(102779):1-27. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102779
9. Rojas J, de Lazzari E, Negredo E, Domingo P, Tiraboschi J, Ribera E, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir plus lamivudine versus continuing triple antiretroviral therapy in virologically suppressed adults with HIV at 48 weeks (DOLAM): a randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2021 [Citado el 2 de junio del 2022];8(8):463–473. DOI:10.1016/S2352-3018(21)00100-4

10. Pinzone MR, O'Doherty U. Measuring integrated HIV DNA ex vivo and in vitro provides insights about how reservoirs are formed and maintained. *Retrovirology* [Internet]. 2018 [Citado el 3 de junio del 2022];15(1):22-29. DOI:10.1186/s12977-018-0396-3
11. Ait-Ammar A, Kula A, Darcis G, Verdikt R, De Wit S, Gautier V, et al., Current estatus of latency reversing agents facing the heterogeneity of HIV-1 cellular and tissue reservoirs. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 [Citado el 3 de junio del 2022]; 10(3060):1-23. DOI:10.3389/fmicb.2019.03060
12. Tsai Y-C, Nell RA, Buckendorf JE, Kúsz N, Mwangi PW, Berkecz R, et al., Bioactive compounds from *Euphorbia usambarica* Pax. With HIV-1 latency reversal activity. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2021 [Citado el 25 de mayo del 2022];14(7):1-22. DOI:10.3390/ph14070653
13. Rochat MA, Schlaepfer E, Speck RF. Promising role of Toll-like receptor 8 agonist in concert with prostratin for activation of silent HIV. *J Virol* [Internet]. 2017[Citado el 3 de junio del 2022]; 91(4): 1-20. DOI: 10.1128/JVI.02084-16
14. Palermo E, Acchioni C, Di Carlo D, Zevini A, Muscolini M, Ferrari M, et al., Activation of latent HIV-1 T cell reservoirs with a combination of innate immune and epigenetic regulators. *J Virol* [Internet]. 2019; [Citado el 3 de junio del 2022]; 93(21):1-13. DOI: 10.1128/JVI.01194-19
15. Méndez Araya L, Controladores élite de la infección por VIH: mecanismos inmunológicos involucrados y potencial terapéutico [Tesis de Especialidad en Inmunología Clínica] San José, Costa rica: Universidad de Costa Rica; 2021.
16. Cheng, H. C. C., Rodríguez, S. L. M., & Mora, M. Activación inmunológica crónica en la patogénesis de la enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana. *Acta MédCostarric*, [Internet]. 2017 [Citado el 25 de mayo del 2022]; 59(1), 7-14. DOI:10.51481/amc.v59i1.947
17. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington: OMS [consultado el 3 de julio del 2022]. *Salud Sexual* [2 pantallas aprox.]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/sexual-health#tab=tab_1
18. Julio V, Vacarezza DM, Sosa DA. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud Levels of care, prevention and primary health care [Internet]. Edu.uy. [citado el 5 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v33n1/v33n1a03.pdf>
19. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [Internet]. Washington: Nih.gov [consultado el 10 de julio del 2023]. Pre-Exposición Prohylaxis (PrEP)[2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/pre-exposure-prophylaxis-prep>

20. Mascort J, Carrillo R, Alastrue I, Zarco J, Aguado C, Rodríguez B, et al. Profilaxis preexposición de la infección por el VIH y Atención Primaria (AP). *Aten Primaria* [Internet]. 2020 [Citado el 25 de mayo del 2022];52(3):1-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2020.02.001>
21. Instituto Nacional de Salud [Internet] Rockville, USA: El Instituto; [consultado el 10 de septiembre del 2023]. Profilaxis post exposición (PEP) [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/profilaxis-posexposicion-pep>
22. Kauss B, Fachel Leal A, Grangeiro A, Couto MT. Reincidentes en el cuidado, pero sin derecho a la prevención: un análisis de la oferta de la profilaxis post exposición sexual al VIH en Porto Alegre, Brasil. *Salud Colect* [Internet]. 2020 [citado el 11 de septiembre de 2023];16:24-26. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/scol/2020.v16/e2463/es/>
23. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, USA: OPS [consultado el 10 de septiembre del 2023]. Profilaxis Posterior a la Exposición (PEP) [2 pantallas aprox.]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14821:post-exposure-prophylaxis-pep&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0
24. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [Internet]. Washington: CDC [consultado el 3 de julio del 2022]. Enfermedades de Transmisión Sexual [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/spanish/stdfact-teens-spa.htm>
25. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, USA: OPS [consultado el 12 de Julio del 2022]. VIH/sida [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/vihsida>
26. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington: OMS [consultado el 13 de junio del 2022]. VIH/sida [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
27. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington: OMS [consultado el 13 de junio del 2022]. Terapia antirretroviral [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/terapia-antirretroviral>
28. Bekker L-G, Beyrer C, Mgodhi N, Lewin SR, Delany-Moretlwe S, Taiwo B, et al. Author correction: HIV infection. *Nat Rev. Dis Primers* [Internet]. 2023 [citado el 10 de septiembre de 2023];9(1):1–3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-023-00464-z>
29. Van Heuvel , Schatz S, Rosengarten JF, Stitz J. Infectious RNA: Human immunodeficiency virus (HIV) biology, therapeutic intervention, and the quest for a vaccine. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2022 [Citado el 13 de junio del 2022];14(2):138-143. DOI:10.3390/toxins14020138.

30. Wang Z, Simonetti FR, Siliciano RF, Laird GM. Measuring replication competent HIV-1: advances and challenges in defining the latent reservoir. *Retrovirology* [Internet]. 2018 [Citado el 13 de junio del 2022];15(1):1-21. DOI: 10.1186/s12977-018-0404-7
31. Gonzalez S, Lluch M, Moreno R. Barriers for HIV cure: The latent reservoir. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2018 [Citado el 13 de junio del 2022];34(9):739–59. DOI: 10.1089/AID.2018.0118
32. Sánchez BP, Zárate D, García I, Baeza I. Las células linfoides innatas y su papel en la regulación de la respuesta inmune. *Rev. Alerg. Mex* [Internet]. 2017 [Citado el 13 de junio del 2022];64(3):347–63. DOI:10.29262/ram.v64i3.284
33. Ortega I, Rangel KS, Martínez N, López B, Ortiz V, Olvera I. Determinación y cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T y células natural killer en sangre periférica de individuos sanos por citometría de flujo. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2019 [Citado el 13 de junio del 2022];76(2):66–78. DOI:10.24875/BMHIM.18000083
34. Zhao J-C, Deng K. Heterogeneity of HIV-1 latent reservoirs. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020 [Citado el 13 de junio del 2022];133(23):2867–2873. DOI: /10.1097/CM9.0000000000001085
35. Sadowski I, Hashemi FB. Strategies to eradicate HIV from infected patients: elimination of latent provirus reservoirs. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2019 [Cita el 26 de junio del 2022];76(18):3583. DOI: 10.1007/s00018-019-03156-8
36. McManus WR, Bale MJ, Spindler J, Wiegand A, Musick A, Patro SC, et al. HIV-1 in lymph nodes is maintained by cellular proliferation during antiretroviral therapy. *J Clin Invest* [Internet]. 2019 [citado el 3 de junio de 2022];129(11):4629–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/jci126714>
37. Mzingwane ML, Tiemessen CT. Mechanisms of HIV persistence in HIV reservoirs. *Rev. Med Virol* [Internet]. 2017 [Citado el 4 de julio del 2022];27(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.1924>
38. Kandathil AJ, Sugawara S, Goyal A, Durand CM, Quinn J, Sachithanandham J, et al. No recovery of replication-competent HIV-1 from human liver macrophages. *J Clin Invest* [Internet]. 2018 [Citado el 4 de julio del 2022];128(10):4501–9. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/121678#ABS>
28. Fromentin R, Chomont N. HIV persistence in subsets of CD4+ T cells: 50 shades of reservoirs. *Semin Immunol* [Internet]. 2021 [Citado el 3 de julio del 2022];51(101438):1-15. DOI:10.1016/j.smim.2020.101438
29. Raphael I, Joern RR, Forsthuber TG. Memory CD4+ T cells in immunity and autoimmune diseases. *Cells* [Internet]. 2020 [Citado el 13 de junio del 2022]; 9(3):53. DOI:10.3390/cells9030531

30. Zhao J-C, Deng K. Heterogeneity of HIV-1 latent reservoirs. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020 [Citado el 13 de junio del 2022];133(23):2867–2873. DOI: /10.1097/CM9.0000000000001085
32. Chaillon A, Gianella S, Dellicour S, Rawlings SA, Schlub TE, De Oliveira MF, et al. HIV persists throughout deep tissues with repopulation from multiple anatomical sources. *J Clin Invest* [Internet]. [Citado el 4 de julio del 2022] 2020;130(4):1699–1712. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/134815>
38. Kandathil AJ, Sugawara S, Goyal A, Durand CM, Quinn J, Sachithanandham J, et al., No recovery of replication-competent HIV-1 from human liver macrophages. *J Clin Invest* [Internet]. 2018 [Citado el 4 de julio del 2022];128(10):4501–4509. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/121678#ABS>
38. Caucheteux S, Piguet V. Vaginal epidermal dendritic cells: defense against HIV-1 or a haven? *J Clin Invest* [Internet]. 2018 [Citado el 4 de julio del 2022];128(8):3228–3230. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/121744>
39. Alexandrova Y, Costiniuk CT, Jenabian M-A. Pulmonary immune dysregulation and viral persistence during HIV infection. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [Citado el 4 de julio del 2022];12(8): 1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.808722>
40. Meziane O, Salahuddin S, Pham TNQ, Farnos O, Pagliuzza A, Olivenstein R, et al., HIV infection and persistence in pulmonary mucosal double negative T cells in vivo. *J Virol* [Internet]. 2020 [Citado el 4 de julio del 2022];94(24):1-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01788-20>
41. Bradley CA. Urethral macrophages - a new HIV-1 reservoir. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2019 [citado el 5 de julio de 2022];16(4):205. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41585-019-0158-6>
42. Hughes K, Akturk G, Gnjjatic S, Chen B, Klotman M, Blasi M. Proliferation of HIV-infected renal epithelial cells following virus acquisition from infected macrophages. *AIDS* [Internet]. 2020 [Citado el 4 de julio del 2022];34(11):1581–1591. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000002589>
43. Baumer Y, Weatherby TM, Mitchell BI, SahBandar IN, Premeaux TA, Michelle L D, et al. Hiding in plain sight - platelets, the silent carriers of HIV-1. *Platelets* [Internet]. 2021 [Citado el 4 de julio del 2022];32(8):1038–1042. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2020.1849606>
44. Pretorius E. Platelets in HIV: A guardian of host defence or transient reservoir of the virus? *Front Immunol* [Internet]. 2021 [Citado el 4 de julio del 2022];12(1):1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.649465>
45. British Society for Immunology [Internet]. London, UK: Bitesized Immunology [consultado el 12 de junio del 2022]. Macrófagos [2 pantallas aprox.]. Disponible en:

<https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/cells/macr%C3%B3fagos>.

46. Caballero RE, Dong SXM, Gajanayaka N, Ali H, Cassol E, Cameron WD, et al., Role of RIPK1 in SMAC mimetics-induced apoptosis in primary human HIV-infected macrophages. *Sci Rep*. [Internet]. 2021 [Citado el 13 de junio del 2022];11(1):1-5. DOI:10.1038/s41598-021-02146-w

47. Rai Ma, Hammonds J, Pujato M, Mayhew C, Roskin K, Spearman P. Comparative analysis of human microglial models for studies of HIV replication and pathogenesis. *Retrovirology* [Internet]. 2020 [Citado el 13 de junio del 2022];17(1):35. DOI:10.1186/s12977-020-00544-y

48. Falcinelli SD, Ceriani C, Margolis DM, Archin NM. New frontiers in measuring and characterizing the HIV reservoir. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 [Citado el 13 de junio del 2022]; 10:2878. DOI:10.3389/fmicb.2019.02878

46. Dufour C, Gantner P, Fromentin R, Chomont N. The multifaceted nature of HIV latency. *J Clin Invest* [Internet]. 2020 [Citado el 4 de julio del 2022];130(7):3381–3390. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI136227>

50. Mora M, Estudio de los reservorios virales en la infección por HIV-1 en pediatría : caracterización de las formas virales latentes y su comportamiento durante el tratamiento antirretroviral combinado [Tesis Doctoral] Quilmes, Argentina: Universidad Nacional de Quilmes; 2021.

51. Ribera E, Tuset M, Martín M, del Cacho E. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011 [citado el 11 de septiembre de 2023] ;29(5):362–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2011.02.004>

52 Fernando Bernal QF. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIRRETROVIRALES. *Rev. médica Clín Las Condes* [Internet]. 2016; [citado el 11 de septiembre de 2023] 27(5):1–12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300943>

53. Inhibidores de la proteasa del VIH: actualización y monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento antirretroviral [Internet]. *Revistafarmaciahospitalaria.es*. [citado el 10 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.revistafarmaciahospitalaria.es/es-pdf-13119057>.

54. Gualtero S, Valderrama S, Quiroga C, Garzón J, Lowenstein E, Tamara R, et al., Inhibidores de Transferencia de la Cadena de Integrasa: Bases para su uso en la práctica clínica. *Infectio* [Internet]. 2018 [citado el 10 de noviembre de 2023];23(1):106. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v23s1/0123-9392-inf-23-s1-00106.pdf>

55. Inhibidores de la proteasa del VIH: actualización y monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento antirretroviral [Internet].

Revistafarmaciahospitalaria.es. [citado el 10 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.revistafarmaciahospitalaria.es/es-pdf-13119057>

56. Martínez E, Ramón J, Gesida A, Paz LI, Plan D, et al., Panel de expertos de GeSIDA y División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis. Plan Nacional sobre el Sida [Internet]. Gob.es. [citado el 10 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/2022/TAR_adultos.pdf

57. Kanmogne G, Woollard S. Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2015 [citado el 10 de noviembre de 2023];9:5447. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s90580>

58. Beccari MV, Mogle BT, Sidman EF, Mastro KA, Asiago-Reddy E, Kufel WD. Ibalizumab, a novel monoclonal antibody for the management of multidrug-resistant HIV-1 infection. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 [citado el 10 de noviembre de 2022];63(6):1-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00110-19>

59. Andela A, Ambrosioni J, Asensi V, Bernal E, Blanco J, Ramón J, et al., GeSIDA[Internet] España: GeSIDA; enero 2022 [Citado el 13 de junio del 2022]. Documento de Consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana;146. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/05/GuiaGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumanaActualizacionEnero2022.pdf>

60. Manterola C, Asenjo C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev. Chil Infectol* [Internet]. 2014 [citado el 27 de junio del 2022];31(6):705-718.DOI: 10.4067/S0716-10182014000600011

61. Estes JD, Kityo C, Ssali F, Swainson L, Makamdop KN, Del Prete GQ, et al. Defining total-body AIDS-virus burden with implications for curative strategies. *Nat Med* [Internet]. 2017 [citado el 2 de octubre de 2023];23(11):1271–1276. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4411>

62. McGary CS, Deleage C, Harper J, Micci L, Ribeiro SP, Paganini S, et al. CTLA-4+PD-1– memory CD4+ T cells critically contribute to viral persistence in antiretroviral therapy-suppressed, SIV-infected rhesus macaques. *Immunity* [Internet]. 2017 [citado el 2 de octubre de 2023];47(4):776-788. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.018>

63. Dufour C, Richard C, Pardons M, Massanella M, Ackaoui A, Murrell B, et al. Phenotypic characterization of single CD4+ T cells harboring genetically intact and inducible HIV genomes. *Nat Commun* [Internet]. 2023 [citado el 2 de octubre de 2023];14(1):1–15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-36772-x>

64. Rodríguez-Muñoz J, Moreno S. Estrategias de curación de la infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2019[citado el 1 de octubre de 2023];37(4):265–273. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.01.007>
65. Couturier J, Lewis DE. HIV persistence in adipose tissue reservoirs. *Curr HIV/AIDS Rep.* [Internet]. 2018[citado el 1 de septiembre de 2022];15(1):60–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-018-0378-z>
66. Gama L, Abreu C, Shirk EN, Queen SE, Beck SE, Metcalf Pate KA, et al. SIV latency in macrophages in the CNS. *Curr Top Microbiol and Immunol.* [Internet]. 2018: [citado el 1 de septiembre de 2023];4(6):11-130. Disponibel en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29770863/>
67. Koethe JR. Adipose Tissue in HIV Infection. *Compr Physiol* [Internet]. 2017 [citado el 1 de septiembre de 2023];4(7):1339–1357. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c160028>.
68. Pena-Cruz V, Agosto LM, Akiyama H, Olson A, Moreau Y, Larrieux J-R, et al., HIV-1 replicates and persists in vaginal epithelial dendritic cells. *J Clin Invest* [Internet]. 2018; [citado el 1 de septiembre de 2022];128(8):3439–44. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/98943#SEC2>
69. Ganor Y, Real F, Sennepin A, Dutertre C-A, Prevedel L, Xu L, et al., HIV-1 reservoirs in urethral macrophages of patients under suppressive antiretroviral therapy. *Nat Microbiol* [Internet]. 2019 [citado el 28 de octubre de 2023];4(4):633–44. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41564-018-0335-z>
70. Sennepin A, Real F, Duvivier M, Ganor Y, Henry S, Damotte D, et al., The human penis is a genuine immunological effector site. *Front Immunol* [Internet]. 2017[citado el 20 de septiembre de 2023];8(1):13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01732>
71. Rojas-Celis V, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R., Toro-Ascuy D. New challenges of HIV-1 infection: How HIV-1 attacks and resides in the central nervous system. *Cells* [Internet]. 2019 [citado el 20 de septiembre de 2023];8(10):1-8. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/10/1245>
72. Cochrane CR, Angelovich TA, Byrnes SJ, Waring E, Guanizo AC, Trollope GS, et al., Intact HIV proviruses persist in the brain despite viral suppression with ART. *Ann Neurol* [Internet]. 2022 [citado el 1 de septiembre de 2023];92(4):532–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.26456>
73. Delpino MV, Quarleri J. Influence of HIV infection and antiretroviral therapy on bone homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 [citado el 5 de octubre de 2023];11(1):1-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00502>.

74. Raynaud-Messina B, Bracq L, Dupont M, Souriant S, Usmani SM, Proag A, et al., Bone degradation machinery of osteoclasts: An HIV-1 target that contributes to bone loss. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2018[citado el 5 de septiembre de 2023];115(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1713370115>
75. Costiniuk CT, Salahuddin S, Farnos O, Olivenstein R, Pagliuzza A, Orlova M. et al., HIV persistence in mucosal CD4+ T cells within the lungs of adults receiving long-term suppressive antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2018 [citado el 5 de septiembre de 2023];32(16):2279–2289. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0000000000001962>
76. Meziane O, Salahuddin S, Pham TNQ, Farnos O, Pagliuzza A, Olivenstein R, et al. HIV infection and persistence in pulmonary mucosal double negative T cells in vivo. *J Virol* [Internet]. 2020[citado el 5 de septiembre de 2023];94(24). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01788-20>
77. Kandathil AJ, Sugawara S, Goyal A, Durand CM, Quinn J, Sachithanandham J, et al. No recovery of replication-competent HIV-1 from human liver macrophages. *J Clin Invest* [Internet]. 2018[citado el 5 de septiembre de 2023];128(10):4501–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI121678>
78. Baker EJ, Hughes K, Travieso T, Klotman ME, Blasi M. Establishment, persistence, and reactivation of latent HIV-1 infection in renal epithelial cells. *J Virol* [Internet]. 2022 [citado el 5 de septiembre de 2023];96(14). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00624-22>
79. Hughes K, Akturk G, Gnjjatic S, Chen B, Klotman M, Blasi M. Proliferation of HIV-infected renal epithelial cells following virus acquisition from infected macrophages. *AIDS* [Internet]. 2020 [citado el 2 de octubre de 2023];34(11):1581–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0000000000002589>
80. Okafo G, Prevedel L, Eugenin E. Tunneling nanotubes (TNT) mediate long-range gap junctional communication: Implications for HIV cell to cell spread. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [citado el 2 de octubre de 2023];7(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-16600-1>
81. Agosto LM, Herring MB, Mothes W, Henderson AJ. HIV-1-infected CD4+ T cells facilitate latent infection of resting CD4+ T cells through cell-cell contact. *Cell Rep* [Internet]. 2018;24(8):2088–2100. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124718311975>
82. Bracq L, Xie M, Benichou S, Bouchet J. Mechanisms for cell-to-cell transmission of HIV-1. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [citado el 8 de septiembre de 2023];9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00260>

83. Mbonye U, Karn J. The molecular basis for human immunodeficiency virus latency. *Annu Rev. Virol* [Internet]. 2017;4(1):261–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-virology-101416-041646>
84. Khan S, Iqbal M, Tariq M, Baig SM, Abbas W. Epigenetic regulation of HIV-1 latency: focus on polycomb group (PcG) proteins. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2018 [citado el 8 de octubre de 2023];10(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13148-018-0441-z>
85. Nguyen K, Das B, Dobrowolski C, Karn J. Multiple histone lysine methyltransferases are required for the establishment and maintenance of HIV-1 latency. *MBio* [Internet]. 2017 [citado el 8 de octubre de 2023];8(1)1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.00133-17>
86. Li Z, Mbonye U, Feng Z, Wang X, Gao X, Karn J., et al., The KAT5-Acetyl-Histone4-Brd4 axis silences HIV-1 transcription and promotes viral latency. *PLoS Pathog* [Internet]. 2018 [citado el 20 de octubre de 2023];14(4):1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1007012>
87. Conrad RJ, Fozouni P, Thomas S, Sy H, Zhang Q, Zhou M-M, et al., The short isoform of BRD4 promotes HIV-1 latency by engaging repressive SWI/SNF chromatin-remodeling complexes. *Mol Cell* [Internet]. 2017 [citado el 20 de octubre de 2023];67(6):1001-1012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2017.07.025>
88. Larguet F, Caté C, Barbeau B, Rassart E, Edouard E. Histone deacetylase 1 interacts with HIV-1 Integrase and modulates viral replication. *Virol J* [Internet]. 2019 [citado el 1 de noviembre de 2023];16(1)1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-019-1249-y>
89. Yang X, Zhao X, Zhu Y, Shen Y, Wang Y, Lu P, et al., FKBP3 induces human immunodeficiency virus type 1 latency by recruiting histone deacetylase 1/2 to the viral long terminal repeat. *MBio* [Internet]. 2021 [citado el 20 de octubre de 2023];12(4)1-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.00795-21>
90. Madrid-Elena N, García-Bermejo ML, Serrano-Villar S, Díaz-de Santiago A, Sastre B, Gutiérrez C, et al. Maraviroc is associated with latent HIV-1 reactivation through NF- κ B activation in resting CD4+T cells from HIV-infected individuals on suppressive antiretroviral therapy. *J Virol* [Internet]. 2018 [citado el 28 de octubre de 2023];92(9)1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29444937/>
91. López-Huertas MR, Jiménez-Tormo L, Madrid-Elena N, Gutiérrez C, Rodríguez-Mora S, Coiras M, et al. The CCR5-antagonist Maraviroc reverses HIV-1 latency in vitro alone or in combination with the PKC-agonist Bryostatín-1. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [citado el 2 de octubre de 2023];7(1)1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-02634-y>
92. Vicenti I, Dragoni F, Monti M, Trombetta CM, Giannini A, Boccuto A, et al., Maraviroc as a potential HIV-1 latency-reversing agent in cell line models and ex vivo

CD4 T cells. *J Gen Virol* [Internet]. 2021[citado el 8 de octubre de 2023];102(1)1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1099/jgv.0.001499>.

93. West E, Zeeb M, Grube C, Kuster H, Wanner K, Scheier T, et al., Sustained viral suppression with dolutegravir monotherapy over 192 weeks in patients starting combination antiretroviral therapy during primary human immunodeficiency virus infection (EARLY-SIMPLIFIED): A randomized, controlled, multi-site, noninferiority trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2023 [citado el 9 de octubre de 2023];77(7):1012–1020. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/77/7/1012/7203698>

94. Braun DL, Turk T, Tschumi F, Grube C, Hampel B, Depmeier C, et al., Noninferiority of simplified dolutegravir monotherapy compared to continued combination antiretroviral therapy that was initiated during primary human immunodeficiency virus infection: A randomized, controlled, multisite, open label, noninferiority trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 [citado el 9 de octubre de 2023];69(9):1489–1497. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/69/9/1489/5269466?login=false>

95. Rasmussen TA, McMahon JH, Chang JJ, Audsley J, Rhodes A, Tennakoon S, et al., The effect of antiretroviral intensification with dolutegravir on residual virus replication in HIV-infected individuals: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2018[citado el 8 de octubre de 2023];5(5):221–230. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018\(18\)30040-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018(18)30040-7).

96. Lombardi F, Belmonti S, Quirós-Roldán E, Latini A, Castagna A, D’Ettorre G, et al., Evolution of blood-associated HIV-1 DNA levels after 48 weeks of switching to atazanavir/ritonavir+lamivudine dual therapy versus continuing triple therapy in the randomized AtLaS-M trial. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 [citado el 9 de octubre de 2023];72(7):1–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/72/7/2055/3065359?login=false>

97. Rossetti B, Meini G, Bianco C, Lamonica S, Mondì A, Belmonti S, et al., Total cellular HIV-1 DNA decreases after switching to raltegravir-based regimens in patients with suppressed HIV-1 RNA. *J Clin Virol* [Internet]. 2017 [citado el 5 de octubre de 2023];91:18–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2017.03.018>.

98. Quiros-Roldan E, Castelli F, Bonito A, Vezzoli M, Calza S, Biasiotto G, et al., The impact of integrase inhibitor-based regimens on markers of inflammation among HIV naïve patients. *Cytokine* [Internet]. 2020[citado el 5 de octubre de 2023];126(15):15-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154884>.

99. Iacob SA, Iacob DG. Ibalizumab targeting CD4 receptors, an emerging molecule in HIV therapy. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 [citado el 9 de octubre de 2023];8(1)1-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.02323>

100. Sivanandy P, Ng Yujie J, Chandirasekaran K, Hong Seng O, Azhari Wasi NA. Efficacy and safety of two-drug regimens that are approved from 2018 to 2022 for the

treatment of human immunodeficiency virus (HIV) disease and its opportunistic infections. *Microorganisms* [Internet]. 2023 [citado el 29 de octubre de 2023];11(6):1451. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/6/1451>.

101. Trinité B, Zhang H, Levy DN. NNRTI-induced HIV-1 protease-mediated cytotoxicity induces rapid death of CD4 T cells during productive infection and latency reversal. *Retrovirology* [Internet]. 2019 [citado el 29 de octubre de 2023];16(1):1-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12977-019-0479-9>

102. Zerbato JM, Tachedjian G, Sluis-Cremer N. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors reduce HIV-1 production from latently infected resting CD4 + T cells following latency reversal. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 [citado el 9 de octubre de 2023];61(3):1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01736-16>.

103. Rothenberger M, Nganou-Makamdop K, Kityo C, Ssali F, Chipman JG, Beilman GJ, et al. Impact of integrase inhibition compared with nonnucleoside inhibition on HIV reservoirs in lymphoid tissues. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2019 [citado el 9 de octubre de 2023];81(3):355–360. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/qai.0000000000002026>

104. Darcis G, Berkhout B, Pasternak AO. Differences in HIV markers between infected individuals treated with different ART regimens: Implications for the persistence of viral reservoirs. *Viruses* [Internet]. 2020 [citado el 29 de octubre de 2023];12(5):489. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v12050489>.

105. Serra-Peinado C, Grau-Expósito J, Luque-Ballesteros L, Astorga-Gamaza A, Navarro J, Gallego-Rodríguez J, et al. Expression of CD20 after viral reactivation renders HIV-reservoir cells susceptible to Rituximab. *Nat Commun* [Internet]. 2019 [citado el 9 de octubre de 2023];10(1):1–15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-11556-4>.

106. Bronnimann MP, Skinner PJ, Connick E. The B-cell follicle in HIV infection: Barrier to a cure. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [citado el 2 de octubre de 2023];9:326630. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00020/full>

107. Li S-F, Liang X, Wu X-K, Gao X, Zhang L-W. Discovering the mechanisms of wiktstroelide E as a potential HIV-latency-reversing agent by transcriptome profiling. *J Nat Prod* [Internet]. 2021 [citado el 5 de octubre de 2023];84(4):1022–1033. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01039>.

108. Desoky AHH, Eguchi K, Kishimoto N, Asano T, Kato H, Hitora Y, et al., Isolation, synthesis, and structure–activity relationship study on daphnane and tigliane diterpenes as HIV latency-reversing agents. *J Med Chem* [Internet]. 2022 [citado el 8 de octubre de 2023];65(4):3460–3472. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01973>

109. Grau-Expósito J, Luque-Ballesteros L, Navarro J, Curran A, Burgos J, Ribera E, et al. Latency reversal agents affect differently the latent reservoir present in distinct CD4+ T subpopulations. *PLoS Pathog* [Internet]. 2019[citado el 8 de octubre de 2023];15(8):1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1007991>
109. Mota TM, McCann CD, Danesh A, Huang S-H, Magat DB, Ren Y, et al. Integrated assessment of viral transcription, antigen presentation, and CD8+T cell function reveals multiple limitations of class I-selective histone deacetylase inhibitors during HIV-1 latency reversal. *J Virol* [Internet]. 2020 [citado el 30 de octubre de 2023];94(9)1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01845-19>
111. Maxwell JW, Falcinelli SD, Nefedov A, Dorfmeier C, Wu G, Dewey M, et al., Cellular gene modulation of HIV-infected CD4 T cells in response to serial treatment with the histone deacetylase inhibitor vorinostat. *J Virol* [Internet]. 2020 [citado el 1 de noviembre de 2023];94(13). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32295913/>
112. Beliakova-Bethell N, Mukim A, White CH, Deshmukh S, Abewe H, Richman DD, et al., Histone deacetylase inhibitors induce complex host responses that contribute to differential potencies of these compounds in HIV reactivation. *J Biol Chem* [Internet]. 2019 [citado el 30 de octubre de 2023];294(14):5576–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.ra118.005185>
113. Zaikos TD, Painter MM, Sebastian Kettinger NT, Terry VH, Collins KL. Class 1-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitors enhance HIV latency reversal while preserving the activity of HDAC isoforms necessary for maximal HIV gene expression. *J Virol* [Internet]. 2018 [citado el 30 de octubre de 2023];92(6)1-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.02110-17>
114. Khoury G, Mota TM, Li S, Tumpach C, Lee MY, Jacobson J, et al., HIV latency reversing agents act through Tat post translational modifications. *Retrovirology* [Internet]. 2018 [citado el 30 de octubre de 2023];15(1)1-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12977-018-0421-6>
115. Lu P, Shen Y, Yang H, Wang Y, Jiang Z, Yang X, et al., BET inhibitors RVX-208 and PFI-1 reactivate HIV-1 from latency. *Sci Rep*. [Internet]. 2017 [citado el 30 de octubre de 2023];7(1)1-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-16816-1>
116. Abner E, Stoszko M, Zeng L, Chen H-C, Izquierdo-Bouldstridge A, Konuma T, et al., A new quinoline BRD4 inhibitor targets a distinct latent HIV-1 reservoir for reactivation from other “shock” drugs. *J Virol* [Internet]. 2018 [citado el 30 de octubre de 2023];92(10)1-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29343578/>
117. Bosque A, Nilson KA, Macedo AB, Spivak AM, Archin NM, Van Wagoner RM, et al. Benzotriazoles reactivate latent HIV-1 through inactivation of STAT5 SUMOylation. *Cell Rep* [Internet]. 2017 [citado el 30 de octubre de 2023];18(5):1324–1334. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2017.01.022>

118. Vibholm L, Schleimann MH, Højen JF, Benfield T, Offersen R, Rasmussen K, et al. Short-course toll-like receptor 9 agonist treatment impacts innate immunity and plasma viremia in individuals with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 [citado el 30 de octubre de 2023];64(12):1686–1695. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix201>

119. Duan S, Xu X, Wang J, Huang L, Peng J, Yu T, et al. TLR1/2 agonist enhances reversal of HIV-1 latency and promotes NK cell-induced suppression of HIV-1-infected autologous CD4 + T cells. *J Virol* [Internet]. 2021 [citado el 30 de octubre de 2023];95(17).1-7 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00816-21>

120. Wu J, Ao M-T, Shao R, Wang H-R, Yu D, Fang M-J, et al. A chalcone derivative reactivates latent HIV-1 transcription through activating P-TEFb and promoting Tat-SEC interaction on viral promoter. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [citado el 20 de octubre de 2023];7(1)1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-10728-w>

CAPÍTULO VII – ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia

Autor/Revista/ Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio e	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Rodríguez M., Moreno, S. Enferm Infec Microbiol, 2017.	64	Estrategias de curación de la infección por VIH	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisión de artículos científicos.	Aún no se ha identificado ningún método que de modo consistente haya logrado la reducción del reservorio o haya logrado remisión parcial o aún no se ha completado. El fracaso de diferentes medidas aisladas ha llevado a proponer el uso combinado o secuencial

							de varias estrategias, dirigidas frente a diferentes combinado o secuencial de varias estrategias, dirigidas frente a diferentes mecanismos que permiten la persistencia del VIH en el organismo, como la mejor propuesta para lograr la curación de esta enfermedad.
Dufour C., Richard C., Pardons M., Massanella M., Ackaoui A., Murrell B, et al. Nat Commun. 2023	63	Phenotypic characterization of single CD4+T cells harboring genetically intact and inducible HIV genomes.	Ensayo clínico aleatorizado	1	10 pacientes adultos con una media De 53, 5 años	Se aislaron mediante centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll y se crio-preservaron en	Los resultados indican que las expansiones clonales en el reservorio conducen a la diversificación fenotípica de las células que albergan genomas del VIH. A pesar de esta diversidad, la expresión de VLA-4 parece

						<p>nitrógeno líquido. Las células T CDT CD4+ se enriquecieron mediante selección magnética negativa utilizando el kit mediante de enriquecimiento de células T CD4 humanas EasySep (StemCellTechnology,19052)</p>	<p>mantenerse, lo que sugiere que esta molécula de adhesión facilita la persistencia de células infectadas de forma latente que albergan pro virus intactos y con capacidad de replicación.</p>
<p>Estes JD, Kityo C, Ssali F, Swainson L, Makamdop KN, Del Prete GQ, et al. Nat Med. 2017</p>	61	<p>Defining Total Body AIDS Virus Burden: Implications for Curative Strategies</p>	<p>Estudio longitudinal basado en la patogénesis sin</p>	2	<p>Personas infectadas por el VIH-1 en Kampala, Uganda</p>	<p>Análisis clínicos y de laboratorio en humanos</p>	<p>Se identifica dos fuentes importantes de rebote tras la interrupción del tratamiento. Los grandes tamaños de estos reservorios de tejido</p>

			comparadores predeterminados				subrayan los desafíos que plantea el desarrollo de estrategias de “cura del VIH” dirigidas a múltiples fuentes de producción de virus.
McGary CS, Deleage C, Harper J, Micci L, Ribeiro SP, Paganini S, et al. Immunity. .2017	62	CTLA-4+PD-1- Memory CD4+ T Cells Critically Contribute to Viral Persistence in Antiretroviral Therapy-Suppressed, SIV-Infected Rhesus Macaques	Ensayos clínicos	1	6 sujetos VIH seropositivos que recibieron TAR supresor durante un promedio de 37,8 meses Y 10 hembras de macacos rhesus indios	Se realizaron biopsias de sangre, ganglios linfáticos (LN) y rectales (intestino) de forma longitudinal y en el momento de la necropsia.	Se identifica las células T CTLA-4 + PD-1 - CD4 + de memoria como un subconjunto único que alberga ADN VIS competente para la replicación que persiste fuera del folículo de las células B a pesar de la supresión viral mediada por ART, los resultados resaltan que el VIH es capaz de establecer y mantener virus. persistencia a través de la focalización específica de otro subconjunto de células T CD4 + crítico para la regulación del sistema inmunológico adaptativo.

Gama L, Abreu C, Shirk EN, Queen SE, Beck SE, Metcalf Pate KA, et al. Curr Top Microbiol Immunol. 2018.	66	SIV Latency in Macrophages in the CNS	Ensayos clínicos	2	Macaco VIS con macacos infectados con VIS suprimidos con cuatro medicamentos antirretrovirales durante 100 a 500 días	Cuantificación de macrófagos cerebrales con infección latente en macacos tratados con ART mediante MΦ-QVOA	Se demostró que las células mieloides en la sangre y el cerebro albergan VIS latente que puede reactivarse y producir virus infecciosos in vitro, lo que demuestra que las células mieloides tienen el potencial de ser un reservorio latente adicional de VIH que debe considerarse durante Estrategias de erradicación del VIH.
Couturier J, Lewis D. Curr. HIV/AIDS Rep. 2018.	65	HIV persistence in adipose tissue reservoirs	Revision bibliográfica	5	N/A	Recolección de artículos científicos relacionados el tejido adiposo como un reservorio del VIH-1 y su contribución a la persistencia del VIH-1	La replicación viral puede ocurrir menos en el tejido adiposo en comparación con otros reservorios importantes, como el tejido linfoide, pero la competencia de replicación y la infecciosidad del virus adiposo latente es comparable a la de otros tejidos.

<p>Pena-Cruz V, Agosto LM, Akiyama H, Olson A, Moreau Y, Larrieux J-R, et al. J Clin Invest. 2018.</p>	<p>68</p>	<p>HIV-1 replicates and persists in vaginal epithelial dendritic cells</p>	<p>Estudio clínico</p>	<p>2</p>	<p>Población femenina adulta</p>	<p>Se adquirió tejido genital fresco y de mamoplastia como tejido quirúrgico desechado. material después de la aprobación de las Juntas de Revisión Institucional (IRB) de la Universidad de Boston y Hospital Brigham y de Mujeres</p>	<p>En conjunto, los VEDC CD1a + son probablemente el "guardián" inicial que selecciona los virus que establecerán con éxito una infección en una mujer ingenua. Además, el virus persiste en estas células durante el tratamiento antirretroviral eficaz y, por tanto, los VEDC CD1a + pueden ser un reservorio latente no reconocido previamente.</p>
<p>Ganor Y, Real F, Sennepin A, Dutertre C-A, Prevedel L, Xu L,</p>	<p>66</p>	<p>HIV-1 reservoirs in urethral macrophages of patients under suppressive antiretroviral therapy</p>	<p>Estudio clínico</p>	<p>1</p>	<p>Estos incluyó a 20 personas (edad media: 43 años; rango: 29 a 59</p>	<p>Se obtuvieron tejidos penianos completos de individuos</p>	<p>Se concluye que los reservorios uretrales del VIH-1 se localizan preferentemente en un subconjunto de macrófagos</p>

et al. Nat Microbiol. 2019.					años) que eran VIH-1 infectados (duración media de la infección: 12 años; rango de 3 a 30 años	sometidos a cirugía electiva. Cirugía de reasignación de género en el Hospital Saint Louis de París, Francia	polarizados que expresan en gran medida el receptor de interleucina-1, CD206 y el receptor de interleucina-4, pero no CD163. Los resultados son la primera evidencia de que los macrófagos del tejido uretral humano constituyen un reservorio principal del VIH- 1.
Sennepin A, Real F, Duvivier M, Ganor Y, Henry S, Damotte D, et al. Front Immunol. 2017.	70	The human penis is a genuine immunological effector site	Estudio clínico	2	Este estudio incluyo a 39 personas sometidas a una cirugía electiva de reasignación de género en el Hospital Saint Louis de París, Francia	Citometría de flujo para la caracterización de células del pene	Resultados: Las células B son una población importante de inmunidad adaptativa que impulsa la respuesta humoral al producir anticuerpos después de la estimulación antigénica. La caracterización de sus fenotipos es un prerequisite fundamental para la elaboración de estrategias vacunales eficientes contra las ITS.

Koethe JR. Compr Physiol 2017	67	Adipose Tissue in HIV Infection	Revisión bibliográfica	5	N/A	Esta revisión proporciona una síntesis de la literatura sobre cómo el virus del VIH, el tratamiento con ART y las características del huésped interactúan para afectar la distribución del tejido adiposo, la inmunología y la contribución a la salud metabólica	La infección por VIH también altera el equilibrio de las células T CD4+ y CD8+ en el tejido adiposo, con efectos sobre la activación de los macrófagos y la inflamación local, mientras que la presencia de células T CD4+ infectadas de forma latente en el tejido adiposo puede constituir un reservorio viral protegido.
Rojas-Celis V, Valiente- Echeverría F, Soto- Rifo R, Toro-	71	New challenges of HIV-1 infection: How HIV-1 attacks and resides in the central nervous system	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisiones bibliográficas sobre investigación del VIH-1 y	Los estudios de infección por VIH-1 en células del SNC son difíciles porque muchos cultivos de células primarias del SNC no son 100% puros,

Ascuy D.Cells. 2019.						sus interacciones con el SNC con énfasis en la generación de HAND	Se necesitan más investigaciones para dilucidar los detalles de cómo opera la infección y propagación del VIH-1 en el SNC.
Cochrane CR, Angelovich TA, Byrnes SJ, Waring E, Guanizo AC, Trollope GS, et al. Ann Neurol. 2022	72	Intact HIV proviruses persist in the brain despite viral suppression with ART	Investigación de ensayos	2	18 personas con carga viral detectable, 12 personas con carga viral indetectable	Los provirus del VIH totales, intactos y defectuosos se midieron en tejido del lóbulo frontal de la autopsia de PWH virémicas.	Nuestros resultados demuestran la primera evidencia de un reservorio de VIH intacto y potencialmente capaz de replicarse en el SNC de personas con VIH suprimidas viralmente.
Delpino MV, Quarleri J. Front Endocrinol . 2023.	73	Influence of HIV infection and antiretroviral therapy on bone homeostasis	Revision bibliográfica	5	N/A	Artículo de revisión sobre los efectos del TARGA en tejido óseo	Se han logrado avances importantes en nuestra comprensión del efecto del TARGA en sobre la salud ósea en personas infectadas por el VIH. Estos avances han enriquecido nuestra

							capacidad de aplicar tratamientos para disminuir las complicaciones asociadas al envejecimiento, como la osteoporosis y las fracturas.
Kandathil AJ, Sugawara S, Goyal A, Durand CM, Quinn J, Sachithanandham J, et al. J Clin Invest. 2018.	77	No recovery of replication-competent HIV-1 from human liver macrophages.	Ensayo aleatorio	1	Tejidos hepáticos completos de 9 individuos infectados por VIH-1	Los tejidos se obtuvieron intraoperatoriamente en el momento de la explantación y se procesaron inmediatamente para el aislamiento de LM.	Resultados, no se encontraron os evidencia de que el VIH-1 en LM fuera competente en replicación, ni pudimos inducir al VIH-1 a propagarse desde macrófagos hepáticos humanos(LM).
Baker EJ, Hughes K, Travieso T, Klotman ME, Blasi M. J Virol. 2022.	78	Establishment, persistence, and reactivation of latent HIV-1 infection in renal epithelial cells.	Ensayo clínico	1	Células epiteliales tubular proximal humana Hpt1-b	Detección por PCR de la construcción VIH-1 en poblaciones de células epiteliales renales	Se halló que el VIH-1 puede establecer latencia en las células RTE y que los LRA actuales son sólo marginalmente eficaces para inducir la reactivación del VIH-1. Esto sugiere que puede estar justificado

						clasificadas por flujo con ensayos de reservorios de latencia.	realizar más estudios de la dinámica de los LRA en células no T para evaluar la idoneidad de los LRA como estrategia de cura esterilizante.
Costiniuk CT, Salahuddin S, Farnos O, Olivenstein R, Pagliuzza A, Orlova M, et al. AINS. 2018.	75	HIV persistence in mucosal CD4+ T cells within the lungs of adults receiving long-term suppressive antiretroviral therapy	Ensayo clínico	1	24 adultos seropositivos y 8 adultos sanos sin síntomas respiratorios	Se obtuvieron lavado bronco alveolar (BAL), biopsias bronquiales y sangre periférica	La mucosa pulmonar representa un importante sitio efector inmunológico altamente enriquecido en subconjuntos de células T CD4 + activadas y preferenciales para la persistencia del VIH durante el TAR a largo plazo en individuos sin síntomas respiratorios.
Meziane O, Salahuddin S, Pham TNQ, Farnos O, Pagliuzza A, Olivenstein R, et al. J Virol. 2020.	76	HIV Infection and Persistence in Pulmonary Mucosal Double Negative T Cells In Vivo	Ensayo clínico	2	35 personas que viven con el VIH bajo tratamiento ART con carga viral del VIH en plasma	Lavado bronco alveolar y extracción de sangre con fenotipado por citometría de flujo,	Se encontró demuestran un enriquecimiento de células DNT dentro del tejido de la mucosa pulmonar tanto en personas que viven con VIH tratadas con ART como en personas no infectadas.

					indetectable durante al menos tres años y 16 participantes no infectados por el VIH	cuantificación de ADN y clasificación de células DN T	Además, nuestros hallazgos brindan apoyo adicional para los pulmones como tejidos anatómicos santuario del VIH en las personas que viven con el VIH a pesar de los tratamientos.
Hughes K, Akturk G, Gnjatic S, Chen B, Klotman M, Blasi M. AIDS. 2020.	79	Proliferation of HIV-infected renal epithelial cells following virus acquisition from infected macrophages	Estudio individual del cohorte	2	Individuos con nefropatía asociada al VIH-1	Se realizó un análisis histoquímico multiparamétrico en biopsias de riñón de individuos con nefropatía asociada al VIH-1	Nuestro estudio sugiere que los macrófagos pueden desempeñar un papel en la diseminación del VIH-1 en el riñón y que la proliferación de células renales infectadas puede contribuir a la persistencia del VIH-1 en este compartimento.
Okafo G, Prevedel L, Eugenin E. Sci Rep. 2017.	80	Tunneling nanotubes (TNT) mediate long-range gap junctional communication: Implications for HIV cell to cell spread	Ensayo clínico	2	Cultivos primarios de monocitos/macrófagos	Se obtuvo sangre de voluntarios sanos, luego hubo una exposición de 6 a 7 días en	Se Demuestran que los TNT/GJ son un sistema de comunicación intercelular de largo alcance utilizado por las células infectadas por el VIH para propagar la

						cultivo con el virus VIH-1	infección a las células no infectadas.
Agosto LM, Herring MB, Mothes W, Henderson AJ. Cell Rep. 2019.	81	HIV-1-infected CD4+ T cells facilitate latent infection of resting CD4+ T cells through cell-cell contact	Ensayo clínico	2	Células CD4	Se purificaron células mononucleares de sangre periférica a partir de paquetes de leucoféresis utilizando el gradiente Lymphoprep	La observación inicial de que la infección latente generada por la transmisión de célula a célula no es fácilmente reversible requiere más investigación, ya que los enfoques actuales para purgar el reservorio latente pueden no ser efectivos en este contexto.
Bracq L, Xie M, Benichou S, Bouchet J. Front Immunol. 2018.	82	Mechanisms for cell-to-cell transmission of HIV-1. Front Immunol	Revision bibliografica	5	N/A	Revisiones bibliográficas sobre estudios de mecanismos de transmisión	En conclusión, si bien se cree que la transmisión del VIH-1 asociada a células contribuye a la transmisión sexual o la propagación viral, así como a la formación de reservorios de virus latentes, sólo unos pocos estudios abordan la importancia de la transferencia del VIH-1 de célula a célula en vivo , y se

							necesitan más investigaciones para descifrar el papel de todas las estructuras y procesos intercelulares descritos.
Mbonye U, Karn J. Annu. Rev Virol. 2017.	83	The molecular basis for human immunodeficiency virus latency	Revision bibliográfica	5	N/A	Revisión bibliográfica sobre estudios de mecanismos de latencia	Es poco probable que se pueda lograr la purga del conjunto viral latente sin activar tanto el inicio como el alargamiento transcripcional del VIH, el reservorio del VIH se crea cuando las células T efectoras infectadas reversion a un fenotipo de células T de memoria inactiva.
Khan S, Iqbal M, Tariq M, Baig SM, Abbas W. Clin Epigenetics.2018.	84	Epigenetic regulation of HIV-1 latency: focus on polycomb group (PcG) proteins	Revision bibliográfica	5	N/A	Revisión bibliográfica sobre estudios de mecanismos de latencia	El establecimiento de una latencia profunda a través de PcG podría prevenir el rebote viral cuando se interrumpe el cART. Una combinación de inhibidores de Akt junto con proteínas PcG puede representar un enfoque

							interesante para una futura intervención terapéutica y una cura funcional del VIH-1.
Nguyen K, Das B, Dobrowolski C, Karn. MBio . 2017.	85	Multiple histone lysine methyltransferases are required for the establishment and maintenance of HIV-1 latency	Ensayo clínico	1	Líneas celulares con infección latente por VIH-1	Se utilizó E4, una línea celular con infección latente por VIH-1 (24). Las células se cultivaron en medio HyClone RPMI con 1 - glutamina, suero bovino fetal (FBS) al 10 %, penicilina (100 UI/ml) y estreptomycin (100 µg/ml)	Los hallazgos indican que PRC2 y EHMT2 desempeñan funciones esenciales en el establecimiento y mantenimiento de la latencia del VIH-1 en células de memoria en reposo infectadas ex vivo e in vivo.

						en CO2 al 5 % a 37 ° C .	
Conrad RJ, Fozouni P, Thomas S, Sy H, Zhang Q, Zhou M-M, et al. Mol Cell. 2017.	87	The short isoform of BRD4 promotes HIV-1 latency by engaging repressive SWI/SNF chromatin-remodeling complexes.	Ensayo experimental	1	Líneas celulares con infección latente por VIH- 1,	Se obtuvieron células 293T de ATCC y se cultivaron en DMEM suplementado con 10% de FBS, 1% de glutamina y 1% de penicilina- estreptomycin a 37°C, 5% de CO2	Los hallazgos arrojan luz original sobre las complejas funciones de BRD4 en la transcripción y latencia del VIH-1, definiendo funciones específicas de isoformas previamente desconocidas de este factor y su cooperación con los remodeladores de cromatina SWI/SNF. Este trabajo amplía las funciones conocidas asociadas a la cromatina de BRD4, como su actividad chaperona de histonas.
Li Z, Mbonye U, Feng Z, Wang X, Gao X, Karn J, et al. PLoS Pathog. 2018.	86	The KAT5-Acetyl-Histone4- Brd4 axis silences HIV-1 transcription and promotes viral latency	Ensayo clínico	1	Líneas celulares con infección latente por VIH- 1,	Análisis de citometría de flujo de la reactivación pro viral en células T primarias	Los datos indican que el eje KAT5-AcH4-Brd4 es un regulador clave de la latencia y un objetivo terapéutico potencial para reactivar los reservorios latentes del VIH para su erradicación.

						infectadas de forma latente.	
Larguet F, Caté C, Barbeau B, Rassart E, Edouard E. Virol J. 2019.	88	Histone deacetylase 1 interacts with HIV-1 Integrase and modulates viral replication.	Ensayo investigativo	2	N/A.	Se incubó un fragmento de ADN biotinilado derivado de LTR complejo con la integrasa en perlas magnéticas con extractos de células T 293 que expresan integrasa.	Nuestros resultados muestran que HDAC1 interactúa con la integrasa del VIH-1 y afecta la replicación del virus antes y después de la integración. En las células productoras de virus, la eliminación de HDAC1 tuvo un impacto limitado en la infectividad del virus, ya sea en líneas celulares o en células T CD4+ primarias.
Yang X, Zhao X, Zhu Y, Shen Y, Wang Y, Lu P, et al. MBio. 2021.	89	FKBP3 induces human immunodeficiency virus type 1 latency by recruiting histone deacetylase 1/2 to the viral long terminal repeat.	Ensayo clínico	1	Líneas celulares con infección latente por VIH-1.	Se cultivaron células C11, J-Lat 10.6, ACH2, Ya y Jurkat en RPMI 1640	Se identificó que FKBP3 suprime la transcripción del VIH-1, que es esencial para el establecimiento de la latencia del VIH en las células T CD4+ al cambiar el

						con suero bovino fetal al 10 % penicilina/estreptomomicina al 1 %.37°C que contenía 5% de CO2	estado de acetilación y desacetilación de las histonas. Teniendo en cuenta que HDAC es un importante activador latente del VIH-1 que actualmente se investiga en el desarrollo de estrategias de curación del VIH.
Madrid-Elena N, García-Bermejo ML, Serrano-Villar S, Díaz-de Santiago A, Sastre B, Gutiérrez C, et al. J Viro. 2018.	90	Maraviroc is associated with latent HIV-1 reactivation through NF-κB activation in resting CD4+T cells from HIV-infected individuals on suppressive antiretroviral therapy.	Ensayo clínico	2	20 pacientes infectados por VIH-1, menos 2 años de recibir TAR con tres fármacos, que estuvieran indetectables por más de 2 años.	Se extrajeron muestras de sangre de los pacientes al inicio, después de 1, 3 y 10 días de tratamiento con maraviroc y 18 días después de la retirada de maraviroc. Se extrajeron un total de 100 ml de sangre	El estudio arrojó que el maraviroc puede activar NF-κB y, posteriormente, inducir la transcripción latente del VIH-1 en células T CD4+ en reposo de individuos infectados por el VIH-1 que reciben terapia antirretroviral supresora.

						obtener plasma y aislar células mononucleares	
López-Huertas MR, Jiménez-Tormo L, Madrid-Elena N, Gutiérrez C, Rodríguez-Mora S, Coiras M, et al. Sci Rep. 2017	91	The CCR5-antagonist Maraviroc reverses HIV-1 latency in vitro alone or in combination with the PKC-agonist Bryostatín-1	Ensayo clínico	2	Pacientes adultos sanos	Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes sanos mediante	Los ensayos ex vivo en linfocitos T rCD4+ aislados de pacientes infectados confirmarían que MVC es capaz de movilizar reservorios latentes in vivo y deberían realizarse antes de los ensayos clínicos. La combinación de MVC con otros LRA, como JQ1 o HDACi, entre otros, puede ser importante para encontrar acciones sinérgicas con posibles enfoques terapéuticos.
Vicenti I, Dragoni F, Monti M, Trombetta CM, Giannini A,	92	Maraviroc as a potential HIV-1 latency-reversing agent in cell line models and ex vivo CD4 T cells	Estudio individual de cohorte	2	Seis pacientes seropositivos	Estimulación de líneas celulares y medición de la	En conclusión, MVC induce de forma variable la producción de VIH-1 en algunos modelos de líneas

Boccuto A, et al. J Gen Virol. 2021.						inducción del VIH-1, además determinación de la expresión del correceptor CCR5 mediante citometría de flujo.	celulares que no se habían utilizado previamente para probar su potencial de inversión de latencia. En células T CD4 ex vivo, MVC puede ejercer una inducción de VIH-1 específica del paciente; sin embargo, aún quedan por definir patrones clínicamente relevantes.
West E, Zeeb M, Grube C, Kuster H, Wanner K, Scheier T, et al. Clin Infect Dis. 2023.	93	Sustained viral suppression with dolutegravir monotherapy over 192 weeks in patients starting combination antiretroviral therapy during primary human immunodeficiency virus infection (EARLY-SIMPLIFIED): A randomized, controlled, multi-site, noninferiority trial.	Ensayo aleatorizado	1	101 participantes seropositivos adultos jóvenes	Ensayo aleatorizado, abierto y de no inferioridad con personas con VIH que comenzaron el TARc <180 días después de una infección primaria por VIH-1	Nuestros resultados finales, que incluyen 96 semanas de seguimiento aleatorio y otras 96 semanas de observación, demuestran una supresión viral exitosa y continua en pacientes que iniciaron TARc durante la infección primaria por VIH-1, sin episodios adicionales de falla viral.

						documentada con carga viral suprimida que fueron asignadas al azar con tratamiento de monoterapia	
Braun DL, Turk T, Tschumi F, Grube C, Hampel B, Depmeier C, et al. Clin Infect Dis. 2019.	94	Noninferiority of simplified dolutegravir monotherapy compared to continued combination antiretroviral therapy that was initiated during primary human immunodeficiency virus infection: A randomized, controlled, multisite, open label, noninferiority trial	Ensayo aleatorizado	1	101 pacientes aleatorizados, 68 fueron asignados a simplificación con dolutegravir en monoterapia y 33 a continuación de TARc	Ensayo aleatorizado, abierto y de no inferioridad. Los pacientes que comenzaron TARc <180 días después de una infección primaria por VIH-1 documentada y tenían un ARN de VIH-	Los pacientes que iniciaron TARc durante la infección primaria por VIH-1 y tenían <50 copias de ARN del VIH-1/mL durante al menos 48 semanas, la monoterapia con dolutegravir una vez al día no fue inferior a TARGA.

						1 <50 copias/mL en plasma durante al menos 48 semanas fueron aleatorizados (2:1) a monoterapia con 50 mg de dolutegravir una vez al día o a continuación del TARc	
Lombardi F, Belmonti S, Quiros-Roldan E, Latini A, Castagna A, D'Etorre G, et al. J Antimicrob Chemother. 2017.	96	. Evolution of blood-associated HIV-1 DNA levels after 48 weeks of switching to atazanavir/ritonavir+lamivudine dual therapy versus continuing triple therapy in the randomized AtLaS-M trial	Ensayo aleatorizado	1	N/A	Determinación de los niveles totales de ADN del VIH-1 en sangre total al inicio y después de 48 semanas y	En comparación con la terapia continua con tres medicamentos, la terapia dual con atazanavir/ritonavir + lamivudina resultó en una disminución similar en los niveles de ADN del VIH-1 en pacientes con supresión

						los factores asociados con el VIH. -1 Se evaluaron los niveles de ADN.	virológica sostenida. Estos datos respaldan la seguridad de esta estrategia de tratamiento simplificada en términos de su efecto sobre el reservorio celular del VIH-1.
Rossetti B, Meini G, Bianco C, Lamonica S, Mondì A, Belmonti S, et al. J Clin Virol. 2017.	97	Total cellular HIV-1 DNA decreases after switching to raltegravir-based regimens in patients with suppressed HIV-1	Ensayo aleatorizado	1	58 pacientes adultos Jóvenes con el diagnóstico de VIH-1	El estudio se llevó a cabo analizando plasma y sangre completa y evaluando datos sociodemográficos, clínicos y de tratamiento de pacientes que completaron el protocolo RASTA	El cambio de terapia exitosa a regímenes basados en raltegravir puede estar asociado con una disminución del reservorio de VIH-1, medido por los niveles de ADN de VIH-1 en células de sangre periférica.
Quirós-Roldán E, Castelli F, Bonito	98	The impact of integrase inhibitor-based regimens on	Estudio de cohorte	3	36 paciente adultos jóvenes	Características basales y	Resultados: Se hallaron datos sobre los cambios en los

<p>A, Vezzoli M, Calza S, Biasiotto G, et al., Cytokine. 2020.</p>		<p>markers of inflammation among HIV naïve patients.</p>	<p>retrospectivo observacional</p>		<p>con el diagnóstico de VIH-1</p>	<p>marcadores de inflamación en pacientes infectados por el VIH sin tratamiento previo con TARGA.</p>	<p>niveles de marcadores inflamatorios, especialmente para los nuevos INSTI. Los datos muestran que entre los INSTI, EVG parece tener un peor impacto sobre la inflamación.</p>
<p>Rasmussen TA, McMahon JH, Chang JJ, Audsley J, Rhodes A, Tennakoon S, et al., Lancet HIV. 2018.</p>	<p>95</p>	<p>The effect of antiretroviral intensification with dolutegravir on residual virus replication in HIV-infected individuals: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial.</p>	<p>Ensayo controlado aleatorio</p>	<p>1</p>	<p>40 pacientes adultos jóvenes con el diagnóstico de VIH-1</p>	<p>En este ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, inscribimos a adultos infectados por el VIH (de 18 años o más) que recibieron TAR combinado (al menos tres agentes) durante al</p>	<p>Los regímenes de TAR supresores modernos, la replicación residual es rara, si es que está presente, y no se registró en la sangre después de la intensificación con dolutegravir. Debido a que no se realizaron biopsias de tejido, no podemos excluir la posibilidad de replicación residual del virus en el tejido.</p>

						menos 3 años en Australia.	
Iacob SA, Iacob D. Front Microbiol. 2017.	99	Ibalizumab targeting CD4 receptors, an emerging molecule in HIV therapy	Revision bibliográfica	5	N/A	Revisión bibliográfica sobre varios estudios realizados con ibalizumab.	Los estudios actuales sobre ibalizumab han subrayado su potencial antiviral, sus efectos adversos mínimos y su falta de resistencia cruzada con otros agentes.
Sivanandy P, Ng Yujie J, Chandirasekaran K, Hong Seng O, Azhari Wasi. Microorganisms. 2023.	100	Efficacy and safety of two-drug regimens that are approved from 2018 to 2022 for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) disease and its opportunistic infections	Revision bibliográfica	5	N/A	Revisión bibliográfica sobre varios estudios realizados con fármacos aprobados de 2018 a 2022.	Resultados: se encontró que ibalizumab tiene una gran eficacia y un buen perfil de seguridad cuando se usa como terapia para el control del VIH, ya sea solo o en combinación con otros TRAGA.
Trinité B, Zhang H, Levy DN. Retrovirology. 2019.	101	NNRTI-induced HIV-1 protease-mediated cytotoxicity induces rapid death of CD4 T cells during productive infection and latency reversal	Estudio de cohorte	2	N/A	Se aislaron de capas leucocitarias de sangre periférica de donantes VIH negativos (New York	Se halló que la activación de PR inducida por NNRTI desencadena la muerte apoptótica de células T activadas o en reposo infectadas.

						Blood Center) mediante selección negativa utilizando el kit de separación magnética Dynabeads Untouched	
Zerbato JM, Tachedjian G, Sluis-Cremer N. Antimicrob Agents Chemother. 2017.	102	Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors reduce HIV-1 production from latently infected resting CD4 + T cells following latency reversal	Revisión sistemática	5	N/A	Revisión sistemática	Se halló datos muestran que los NNRTI reducen la producción de VIH-1 a partir de células T CD4 + en reposo infectadas de forma latente.
Rothenberger M, Nganou- Makamdop K, Kityo C, Ssali F, Chipman JG, Beilman GJ, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019.	103	Impact of integrase inhibition compared with nonnucleoside inhibition on HIV reservoirs in lymphoid tissues	Ensayo clínico	2	11 pacientes adultos jóvenes con VIH-1, con carga indetectable.	Comparación de la tasa de deterioro del LT en personas que comenzaron con RAL con aquellas que comenzaron	No hubo diferencias en la tasa de descomposición del virus en LT. La relación entre los CI de RAL y EFV en los ganglios linfáticos y la concentración del fármaco que inhibe el 95% del virus en la sangre fue 1 log menor en los ganglios linfáticos

						con efavirenz (EFV).	para EFV y >3 log menor para RAL.
Darcis G, Berkhout B, Pasternak AO. <i>Virology</i> . 2020.	104	Differences in HIV markers between infected individuals treated with different ART regimens: Implications for the persistence of viral reservoirs	Revisión bibliográfica	5	N/A	Estudio transversal, de casos y controles o longitudinal	Los datos presentados recientemente sobre RV con el tratamiento dual con lamivudina + dolutegravir no mostraron ninguna diferencia con la terapia triple a nivel viral. cargar < 40 copias/ml, ni con relación a la persistencia viral.
Serra-Peinado C, Grau-Expósito J, Luque-Ballesteros L, Astorga-Gamaza A, Navarro J, Gallego-Rodríguez J, et al. <i>Nat Commun</i> . 2019.	105	Expression of CD20 after viral reactivation renders HIV-reservoir cells susceptible to Rituximab	Estudio Cohorte	2	N/A	En este estudio se incluyeron muestras de pacientes infectados por VIH-1 con recuentos de células T CD4	indican que la reactivación viral de reservorios de células latentes aumentó los niveles de células que co expresan el ARN del VIH y CD20 y, en consecuencia, la adición de Rituximab indujo el agotamiento de las células reactivadas por el virus.
Bronnimann MP, Skinner PJ, Connick E. <i>Front Immunol</i> . 2018.	106	The B-cell follicle in HIV infection: Barrier to a cure	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisión bibliográfica sobre estudios	La replicación del VIH en el folículo de las células B probablemente también media defectos en la

						de folículos de células B	inmunidad humoral que promueven defectos sistémicos en la inmunidad anti-VIH. Probablemente será esencial atacar el reservorio folicular del virus para suprimir o erradicar el VIH
Li S-F, Liang X, Wu X-K, Gao X, Zhang L-W. J Nat Prod. 2021.	107	Discovering the mechanisms of wikstroelide E as a potential HIV-latency-reversing agent by transcriptome profiling	Ensayo clínico	2	N/A	Evaluación de toxicidad y análisis de células sometidas a tratamiento con wikstroelida E	Se encontró datos para el desarrollo potencial de wikstroelida E como un agente eficaz para revertir la latencia del VIH.
Desoky AHH, Eguchi K, Kishimoto N, Asano T, Kato H, Hitora Y, et al., J Med Chem. 2022.	108	Isolation, synthesis, and structure–activity relationship study on daphnane and tigliane diterpenes as HIV latency-reversing agents	Ensayo clínico	2	N/A	Aislamiento, síntesis y de la estructura de los diterpenos	Se encontró datos para el desarrollo potencial sobre los diterpenos naturales como el dafnano y tigliano su impacto en los reservorios virales.
Grau-Expósito J, Luque-Ballesteros	109	Latency reversal agents affect differently the latent reservoir	Ensayo clínico	1	Pacientes infectados por	Se obtuvieron células	Se destaca la incapacidad de los LRA actuales para

L, Navarro J, Curran A, Burgos J, Ribera E, et al., PLoS Pathog. 2019.		present in distinct CD4+ T subpopulations			VIH-1 en tratamiento con TAR con recuentos de células T CD4 + superiores a 100 células/mm ³ y carga viral <50 cop/ml	mononucleares a partir de una donación de sangre completa (400 ml) de pacientes infectados por VIH mediante centrifugación en gradiente de densidad.	reactivar completamente el VIH oculto en diversos reservorios celulares. Será necesaria la identificación de compuestos con una capacidad de reactivación más amplia o el uso de fármacos complementarios
Zaikos TD, Painter MM, Sebastian Kettinger NT, Terry VH, Collins KL.. J Virol. 2018.	113	Class 1-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitors enhance HIV latency reversal while preserving the activity of HDAC isoforms necessary for maximal HIV gene expression	Ensayo investigativo	2	Los donantes tenían > 18 años, con recuentos de glóbulos blancos normales y cargas virales plasmáticas <48 copias/ml durante al	Muestras compuestas por 100 ml de sangre periférica y 20 ml de médula ósea, aisladas y cultivadas	Se identificó un camino hacia el desarrollo de un régimen eficaz de reversión de la latencia, se requieren más estudios para identificar alternativas menos tóxicas a la briostatina.

					menos 6 meses con TARGA		
Khoury G, Mota TM, Li S, Tumpach C, Lee MY, Jacobson J, et al. <i>Retrovirology</i> . 2018.	114	HIV latency reversing agents act through Tat post translational modifications	Ensayo investigativo	2	N/A	Evaluación diferentes clases de agentes reversores de la latencia (LRA) para medir sus efectos en la reactivación de la replicación con modelos.	Se halló que las actividades de Tat tanto en el procesamiento cotranscripcional del ARN junto con la iniciación transcripcional y la procesividad son cruciales durante la reactivación de la infección por VIH latente.
Mota TM, McCann CD, Danesh A, Huang S-H, Magat DB, Ren Y, et al., <i>J Virol</i> . 2020	111	Integrated assessment of viral transcription, antigen presentation, and CD8+T cell function reveals multiple limitations of class I-selective histone deacetylase inhibitors during HIV-1 latency reversal	Enseño clínico	2	Pacientes adultos con VIH-1	Estudios ex vivo de células T CD4 + de individuos infectados por VIH-1 que reciben TAR	Resultado: las combinaciones con agentes putativos que pueden mejorar el empalme viral o mejorar la función de las células T CD8, se debe aprovechar la capacidad de HDACi selectivo de clase I para

							iniciar la transcripción en las células CD4.
Maxwell JW, Falcinelli SD, Nefedov A, Dorfmeier C, Wu G, Dewey M, et al. J Virol. 2020.	111	Cellular gene modulation of HIV-infected CD4 T cells in response to serial treatment with the histone deacetylase inhibitor vorinostat	Ensayo clínico	2	4 pacientes adultos con VIH-1 con carga viral indetectable	Líneas celulares y aislamiento de células T CD4 en reposo	El papel de P-TEFb y otros cofactores transcripcionales en respuesta al VOR en células T CD4 en reposo de donantes avirémicos es un área importante de investigación futura para informar el uso de VOR como LRA en estudios clínicos para agotar el reservorio latente.
Beliakova-Bethell N, Mukim A, White CH, Deshmukh S, Abewe H, Richman DD, et al. J Biol Chem. 2019.	112	Histone deacetylase inhibitors induce complex host responses that contribute to differential potencies of these compounds in HIV reactivation.	Ensayo clínico	1	Pacientes adultos, donantes de sangre voluntarios seronegativos para el VIH-1	Análisis de citometría de flujo de la activación de células T después del tratamiento con HDACi	Los estudios demuestran que SAHA y RMD modulan múltiples genes del huésped que han sido implicados como reguladores transcripcionales del VIH. Algunos de estos genes pueden explorarse como objetivos adicionales del huésped para mejorar los

							resultados de las estrategias de shock y muerte.
Vibholm L, Schleimann MH, Højen JF, Benfield T, Offersen R, Rasmussen K, et al. Clin Infect Dis. 2017	118	Short-course toll-like receptor 9 agonist treatment impacts innate immunity and plasma viremia in individuals with human immunodeficiency virus infection	Ensayo clínico	1	15 personas infectadas por VIH-1 con supresión virológica que recibían terapia antirretroviral recibieron 60 mg de MGN1703 por vía subcutánea dos veces por semana durante 4 semanas	Se caracterizo la activación de las células dendríticas plasmocitoides, las células asesinas naturales (NK) y las células T mediante citometría de flujo al inicio y después de 4 semanas de tratamiento	El tratamiento con agonistas de TLR9 en la infección por VIH tiene un doble potencial al aumentar la transcripción del VIH-1 y mejorar la activación de las células NK citotóxicas, los cuales son resultados clave en la terapia de erradicación del VIH-1.
Duan S, Xu X, Wang J, Huang L, Peng J, Yu T, et al. J Virol. 2021.	119	TLR1/2 agonist enhances reversal of HIV-1 latency and promotes NK cell-induced suppression of HIV-1-infected autologous CD4 + T cells.	Ensayo clínico	2	Donantes sanos adultos y pacientes con el diagnostico de VIH-1	Ensayos de cocultivo de Transwell, Transferencia Western. Ensayos de eliminación	Se investigó un nuevo agonista de TLR2 de molécula pequeña, puede actuar como un LRA con el potencial de revertir la latencia del VIH-1 tanto in

						viral y citometría de flujo	vitro como ex vivo de forma indirecta.
Lu P, Shen Y, Yang H, Wang Y, Jiang Z, Yang X, et al. Sci Rep. 2017.	115	BET inhibitors RVX-208 and PFI-1 reactivate HIV-1 from latency.	Ensayo clínico	2	7 pacientes adultos con el diagnóstico VIH-1	Medición de la reversión de la latencia del VIH-1 in vitro	Confirman junto con otros estudios anteriores aún más que los inhibidores de BET son un grupo de compuestos líderes para combatir la latencia del VIH-1 para la erradicación viral.
Abner E, Stoszko M, Zeng L, Chen H-C, Izquierdo-Bouldstridge A, Konuma T, et al. J Virol. 2018.	116	A new quinoline BRD4 inhibitor targets a distinct latent HIV-1 reservoir for reactivation from other “shock” drugs.	Ensayo clínico	2	N/A	Líneas celulares, condiciones de cultivo y tratamientos celulares	El compuesto MMQO a base de quinolina representa una nueva clase de inhibidores del bromo dominio BET que, debido a su estructura minimalista, promete una mayor optimización para una mayor afinidad y especificidad para distintos miembros de la familia del bromo dominio y podría ser potencialmente útil contra en contra de la infección por VIH.

Bosque A, Nilson KA, Macedo AB, Spivak AM, Archin NM, Van Wagoner RM, et al. Cell Rep. 2017.	117	Benzotriazoles reactivate latent HIV-1 through inactivation of STAT5 SUMOylation	Ensayo clínico	1	Células de pacientes adultos VIH-1 positivos y pacientes adultos sanos	Generación de células T CM cultivadas con infección latente	Se identifican a los benzotriazoles como agentes reversores de la latencia y a la señalización STAT5 y Sumo-ilación como objetivos para las estrategias de erradicación del VIH-1.
Wu J, Ao M-T, Shao R, Wang H-R, Yu D, Fang M-J, et al. Sci Rep. 2017.	120	A chalcone derivative reactivates latent HIV-1 transcription through activating P-TEFb and promoting Tat-SEC interaction on viral promoter.	Ensayo clínico	1	N/A	Estudios de anticuerpo, líneas celulares y reactivos de chalconas	Se identifico un análogo de chalcona llamado Amt-87 que puede reactivar significativamente la transcripción de proviruses de VIH latentes y actuar sinérgicamente con LRA conocidos como prostratin y JQ1 para revertir la latencia.