

## MESA: VIH

**Moderadores:** **Esteban Martínez.** *Hospital Clínic – IDIBAPS. Barcelona.*

**Virginia Pomar.** *Hospital de Sant Pau. Barcelona.*

## Novedades sobre la profilaxis pre-exposición

**Santiago Moreno Guillén**

*Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*

Correspondencia:

Santiago Moreno Guillén

E-mail: [smguillen@salud.madrid.org](mailto:smguillen@salud.madrid.org)

Los datos de cada año continúan mostrando de modo tozudo que la epidemia de infección por VIH se mantiene y sigue aumentando. En España, los datos más recientes muestran que en 2015 se diagnosticaron más de 3.500 personas con infección por VIH<sup>1</sup>. Esto ocurre a pesar de que los mecanismos de transmisión son bien conocidos y que está bien establecida la capacidad de prevenir la transmisión del preservativo masculino y otros métodos de barrera. Cabe concluir, por tanto, que las medidas propuestas hasta ahora para prevenir la transmisión no han sido eficaces.

En este contexto, se han buscado medidas alternativas a las mencionadas para disminuir la incidencia de nuevas infecciones. Se ha demostrado que el tratamiento eficaz de las personas infectadas reduce de modo muy eficiente la transmisión del VIH, y que esta eficacia tiene una repercusión a nivel poblacional, con disminución de la incidencia de la infección allá donde se ha medido. El problema es que un alto porcentaje de los pacientes infectados por VIH no están diagnosticados (en España se estima que un 20%) y éstos son responsables de la mayoría de los nuevos casos de infección. Se hace preciso, en consecuencia, disponer de otras medidas preventivas que contribuyan a paliar la situación en el futuro.

La profilaxis pre-exposición (PrEP) se basa en una observación empírica, al demostrarse que determinados fármacos antirretrovirales alcanzan concentraciones altas en semen, fluidos genitales y mucosa vaginal y anal, y podrían por tanto impedir la replicación del virus a ese nivel. Se hipotetiza que, utilizados antes de una exposición de riesgo (un contacto sexual no protegido con alguien infectado), podría prevenir la transmisión del VIH a una persona no infectada que tomara la medicación. La hipótesis

se transformó en ensayos clínicos sucesivos en muchas partes del mundo que han demostrado que la PrEP es eficaz cuando se administra de forma tópica o cuando se toma por vía oral<sup>2</sup>. La pauta que ha demostrado más eficacia y con la que se han hecho la mayoría de ensayos clínicos es la combinación de tenofovir y emtricitabina (Truvada<sup>®</sup>).

Los primeros ensayos clínicos con la medicación por vía oral se realizaron tanto en parejas heterosexuales, como en parejas homosexuales masculinas<sup>3,4</sup>. La administración era diaria (1 comprimido al día). Los resultados mostraron que era eficaz en prevenir la transmisión en todas las relaciones y que la eficacia guardaba relación con la adherencia al tratamiento. Con los datos derivados de estos ensayos, la PrEP con Truvada<sup>®</sup> fue aprobada para su uso en los Estados Unidos.

La alta dependencia de la adherencia hizo cuestionarse la posibilidad de administrar la PrEP de modo intermitente, a demanda, en relación con las prácticas sexuales de riesgo. Estudios recientes han mostrado que también esta forma de profilaxis es eficaz y se asocia con una eficacia protectora del 85%<sup>5</sup>. Además no se asocia con toxicidad y no aumenta la frecuencia de actos sexuales de riesgo que pudieran aumentar la transmisión de otras infecciones de transmisión sexual.

Llegados a este punto, la evidencia científica es completa: la administración de medicación antirretroviral a una persona no infectada antes de mantener una relación sexual de riesgo disminuye de manera muy eficaz la adquisición del VIH. Las consecuencias negativas de esta intervención son escasas. Se trata, por tanto, de una medida que junto con las ya propuestas (uso del preservativo, diagnóstico precoz, tratamiento de las personas infectadas) debe ofrecerse para prevenir la aparición de nuevas

infecciones por VIH. Ha llegado con certeza el momento de elaborar recomendaciones en este sentido y diseñar los elementos de la estrategia para hacerla llegar al mayor número de personas que puedan beneficiarse, manteniendo su sostenibilidad.

## Bibliografía

1. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología- Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII, Junio, 2015. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH\\_SIDA\\_2015.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf) (último acceso 28.05.2016).
2. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, *et al.* Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363:2587-99.
3. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012;367:399-410.
4. Buchbinder SP, Glidden DV, Liu AY, McMahan V, Guanira JV, Mayer KH, *et al.* HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women: a secondary analysis of a phase 3 randomised controlled efficacy trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:468-75.
5. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, *et al.* On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2237-46.

## Seguimiento de VIH y TB en población marginal. El trabajo en la “unidad de seguimiento cercano y cuidados domiciliarios” del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Intervención basada en el “Case Management”

Elena Bermúdez<sup>1</sup>, Pedro Montilla<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Seguimiento Cercano y Cuidados Domiciliarios. Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>2</sup>Unidad de Seguimiento Cercano y Cuidados Domiciliarios. Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia:

Elena Bermúdez

E-mail: [mariaelena.bermudez@salud.madrid.org](mailto:mariaelena.bermudez@salud.madrid.org)

Pedro Montilla

E-mail: [pedro.montilla@salud.madrid.org](mailto:pedro.montilla@salud.madrid.org)

## Introducción

Nuestro trabajo consiste en cuidar de pacientes con infecciones graves y transmisibles (predominantemente VIH y tuberculosis), que presentan, por un lado, un mal control virológico previo y por otro un difícil seguimiento de pautas de tratamiento y control evolutivo de su enfermedad en otras unidades debido a diferentes causas sociales, psicológicas y de pluripatologías médicas.

Nuestros pacientes presentan pluripatologías (Sida, hepatopatía crónica avanzada, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes...) con alta carga de enfermedad

psiquiátrica (drogodependencia incluida), en situaciones de precariedad/exclusión social, con historias de enfermedad usualmente largas, múltiples fracasos previos y problemas de adherencia.

La clave de nuestro trabajo está en maximizar la accesibilidad, actuar proactivamente en las casas y el entorno del paciente, y ofrecer un abordaje que incluye los aspectos sociales, psicológicos, de enfermería y médicos de una forma integrada (“Unidad de Seguimiento Cercano y Cuidados Domiciliarios”).

Nuestro enfoque no se basa en resolver de un modo más eficiente un episodio clínico, como haría una unidad de hospitalización domiciliaria, sino en intervenir en el “continuum asis-

tencial" del proceso-enfermedad, en tanto en cuanto el paciente no pueda afrontarlo solo contando con la oferta de servicios asistenciales ya existentes.

No somos una Unidad de hospitalización domiciliaria, pero cuidamos de las patologías de nuestros pacientes en su propia casa si la situación lo permite. Tampoco somos una Unidad de Cuidados Paliativos, pero incorporamos los cuidados paliativos en nuestro trabajo sobre un modelo de intervención progresiva en una enfermedad que progresa. Nuestra actuación no tiene un horizonte temporal definido, sino que es el propio proceso y las capacidades cambiantes del paciente, los que definen temporalmente nuestra intervención (desde intervenciones "puntuales", "en crisis", hasta el seguimiento durante años de un paciente, incluso hasta su muerte).

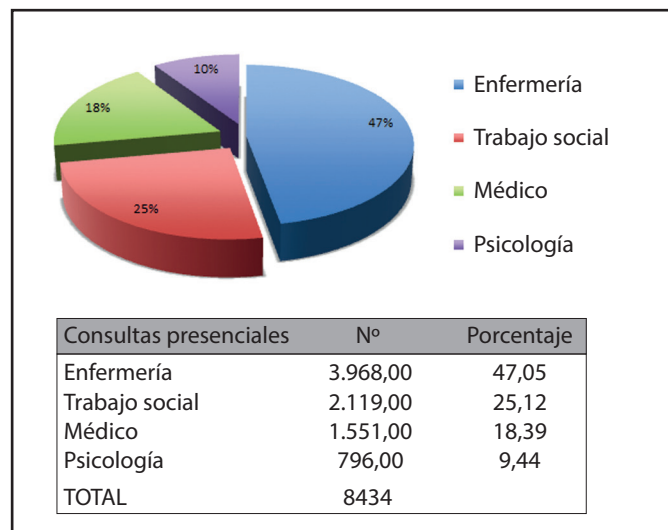
De enero a noviembre de 2016, el número total de consultas presenciales en la Unidad ha sido de 8.434 de las que 1.199 se hicieron en el domicilio de pacientes. Si desglosamos las mismas por grupos profesionales, 3.968 han sido de enfermería, 2.119 de trabajo social, 1.551 médicas y 796 psicológicas (Figura 1).

No obstante, podemos decir que en los últimos 13 años, al menos el 30% de los pacientes con Sida atendidos en el Hospital Gregorio Marañón han requerido, durante algún tiempo, nuestra intervención en algún momento de su proceso-enfermedad.

Los pacientes son derivados de prácticamente cualquier punto con el que puedan entrar en contacto: alta de hospitalización, consultas, Atención Primaria, urgencias, centros de drogas, programas de reducción de riesgos y daños sobre dispositivos móviles, servicios sociales, ONGs y, también otros pacientes, familiares o amigos.

Todo lo explicado anteriormente define nuestro método de trabajo: intervención basada en el "case management"<sup>1</sup>.

Figura 1.



## Tipo de problemas que mueven a nuestra intervención

A nuestra unidad llegan pacientes por varios motivos:

- Pacientes derivados para cuidados sanitarios:
  - Dificultad para llevar un seguimiento correcto de la infección VIH.
  - Asistencia extrahospitalaria de VIH. (incluyen enfermos terminales, discapacitados, pluripatológicos y no integrados en la red).
  - Problemas de drogas.
- Pacientes derivados para apoyo psicológico exclusivo
- Pacientes derivados para apoyo social

Es habitual que, tras la valoración inicial interdisciplinar, afloren problemas diferentes a los que motivaron inicialmente la intervención. Esto incrementa la complejidad del abordaje y el seguimiento y obliga a establecer prioridades y coordinar esfuerzos.

## Lugar de seguimiento

El 29% de nuestros pacientes es seguido constante o fundamentalmente en su domicilio. El perfil de este paciente es el de un caso muy avanzado-terminal o el de discapacitados físicos (déficit neurológicos graves, otras enfermedades crónicas muy evolucionadas) o psíquicos (psicosis crónicas asociadas a enfermedad orgánica cerebral).

En otro 14% de los pacientes se desarrolla intervención domiciliaria en algún momento de su seguimiento. Esto ocurre principalmente en agudizaciones y convalecencias y, como característica diferenciadora de nuestra unidad, en pacientes con problemas severos de adherencia en los que se considera importante conocer con detalle y "desde muy cerca" las circunstancias de su entorno y los recursos próximos que podrían participar en la intervención (familiares, redes informales, etc.) Dicho de otro modo, si no fuéramos a las casas de los pacientes, no podríamos cuidar a casi la mitad de ellos.

## Profesionales y recursos materiales

Nuestro equipo está formado por 3 enfermeros, 2 trabajadores sociales, 1 psicólogo, 2 médicos y 1 administrativo. Disponemos de 2 vehículos, 6 consultas y 1 área administrativa. Todo ello ubicado en el hospital y que sirven de base de operaciones y de área de consulta ambulatoria.

Para evitar problemas de acceso de los pacientes relacionados con temas administrativo-burocráticos, y asegurar accesi-

bilidad y flexibilidad, tanto las citas como la programación de la actividad se organizan en nuestra propia Unidad, registrándose para nuestro propio control y evaluación, y posteriormente se comunica a los servicios de admisión y gestión del hospital, para el control externo.

## Procedimiento de trabajo

Tras el primer contacto con el paciente -en su domicilio, hospital, o en cualquier otro sitio conveniente- y en función de los datos obtenidos a través de una historia clínica y socio-familiar, se identifican los problemas y establecen las prioridades iniciales de la intervención. Se asignan los profesionales que van a seguir el caso y un responsable del seguimiento que actúa como "gestor de caso". Se decide además si se hace seguimiento domiciliario o en consulta. Todas estas decisiones son discutidas y tomadas por el equipo en su conjunto en reuniones periódicas.

En función de la evolución del paciente las prioridades pueden cambiar, también el gestor de caso, ajustándolo al perfil profesional más adecuado, y, como se ha indicado antes, el lugar de seguimiento.

## Perfil general de los pacientes

Desde que el pronóstico de la infección VIH mejoró, gracias a los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) en el mundo rico, dicha mejoría no se reflejó en los siguientes grupos<sup>2,3</sup>:

- Los pobres.
- Los drogodependientes en activo.
- Los que disponen de un soporte social débil.
- Los que tienen un bajo nivel de estudios.
- Los discapacitados físicos.
- Los que presentan otros factores de privación social.

Estos grupos son nuestro perfil genérico. Así:

El 75% de nuestros pacientes nos llega en estadios avanzados desde el punto de vista clínico o inmunológico (estadios "C" o "3" de los CDC-OMS). La mediana de CD4 al ingreso es de 140 cel./ $\mu$ L, y la de carga viral está próxima a las 90.000 copias/ml. Resumiendo, se trata de una población muy enferma.

Muchos de ellos presentan patología concomitante, las más relevantes:

- Un 33% tienen patología psiquiátrica severa (esquizofrenia, depresión mayor o trastornos severos de la personalidad).
- El 14% de nuestros pacientes están en situación de "camasillon".

- Un 32% tienen cirrosis, de ellos 2/3 en estadio avanzado (B/C Child- Pugh).

Es decir, además de Sida avanzado, padecen otros problemas que aumentan la complejidad de su manejo y tratamiento (número de fármacos, tomas diarias, interacciones medicamentosas, por ejemplo, en concomitancia con infección/enfermedad tuberculosa, etc). Estas otras enfermedades influyen en su pronóstico y la capacidad para afrontar sus problemas.

## Situación económica y cultural

En cuanto a nivel económico, un 36% no tiene ningún ingreso propio (ni siquiera irregular), y otro 17% recibe una asignación mínima (en nuestro medio se trata de pensiones de mera supervivencia, de unos 350 € al mes). El resto, trabajan, o reciben subsidios de enfermedad o por desempleo.

En cuanto a nivel de formación: un 12% son analfabetos estrictos o funcionales. El 77% tienen estudios básicos y sólo un 11% tienen estudios de grado medio o superiores.

Respecto a la pertenencia a minorías étnico-culturales la proporción es similar a la general del área sanitaria (15%), pero entre nuestros pacientes la procedencia de países con un alta prevalencia de tuberculosis es significativa y condiciona nuestra actuación.

## El problema de la adherencia

En relación con todo lo anterior resultan muy reveladores los datos aportados por la Dra. E. Sumartojo<sup>4</sup>, durante la epidemia de Tuberculosis de 1993 en EE.UU.<sup>4</sup>, en referencia a los factores que predicen una mala adherencia al tratamiento con fármacos antituberculosos:

- La historia previa de no adherencia.
- La indigencia.
- La drogodependencia.
- Padecer otras enfermedades psiquiátricas diferentes a drogodependencia.
- Disponer de un soporte familiar y social débil.
- Carecer de empleo y/o medios de transporte.
- Pertenecer a minorías étnicas desfavorecidas.
- Bajo nivel cultural, especialmente el analfabetismo.
- La insatisfacción con los dispositivos y modos de prestar asistencia.

Frente a la muy extendida idea de que, cuando el paciente no toma un tratamiento "es porque no quiere, nos preguntamos: ¿cuál de los anteriores factores puede ser modificado por el paciente sólo por su propia voluntad?<sup>5</sup>

Desde un punto de vista ético, si la no adherencia al tratamiento, tanto del VIH y como de la tuberculosis, fuera consecuencia de una decisión libre y voluntaria del paciente, no plantearía mayor problema que la necesidad de proteger a los demás de la transmisión de la infección. Sin embargo cuando esto no es así, y la no adherencia deriva de barreras que impiden la toma de decisiones, poner medios para que los pacientes las superen, se convierte en imperativo. Se trata por tanto, de resolver inequidades<sup>6</sup> en salud que son evitables y por tanto injustas. Y es desde ese planteamiento desde donde se explica el fundamento de nuestra acción y nuestro método de trabajo: intervención basada en el "case management".

Por dar sólo un dato en cuanto a resultados obtenidos, en Agosto del 2017 el 88% de los pacientes de nuestra unidad presentaba una carga viral para el VIH indetectable (<37 copias/ml) y a pesar de ser una población de muchos problemas de adherencia perdemos menos del 10% de los paciente cuyo seguimiento iniciamos.

## Bibliografía

1. Montilla P. Seguimiento de una cohorte de pacientes infectados por VIH con mal control virológico previo: efectividad de una intervención sostenida, basada en el "case-management", mediante un equipo interdisciplinar. XI Congreso Nacional sobre el SIDA. 2008.
2. Bates I, Fenton C, Gruber J, Lalloo D, Medina Lara A, Bertel Squire S, Theobald S, Thomson R, Tolhurst R. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part 1: determinants operating at individual and household level. *Lancet Infect.* 2004;4(5):267-77.
3. Casado JL, Knobel H, Collazos J, Kindelán JM, Gordillo V, González J, y Grupo GEEMA, Influencia de factores sociales en la adherencia al tratamiento antirretroviral, X Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(Supl1).
4. Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1311-20.
5. Montilla P. "El SIDA de los excluidos en un país rico. Más de 10 años de experiencia en Madrid", en 30 años de VIH-SIDA. Balance y perspectivas de prevención XIV. Cátedra de Bioética. Universidad Pontificia de Comillas. Madrid; 2013
6. Marmot M. Inequalities in Health. *N Engl J Med.* 2001;345:134-6.

## Pre-clinical development of recombinant MTBVAC-HIV, a new live-attenuated *M. tuberculosis* -based vaccine against HIV and TB

Narcís Saubi<sup>1</sup>, Ester Broset<sup>2</sup>, Nuria Guitart<sup>1</sup>, Jesús Angulo<sup>2</sup>, Tomas Hanke<sup>3</sup>, Carlos Martín<sup>2</sup>, Joan Joseph<sup>1</sup>

<sup>1</sup>AIDS Research Group, Hospital Clinic Barcelona/HIVACAT. School of Medicine. University Barcelona. <sup>2</sup>Grupo de Genética de Micobacterias. Departamento de Microbiología. Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Zaragoza. <sup>3</sup>The Jenner Institute, University of Oxford, Oxford, UK.

### Correspondencia:

Joan Joseph

E-mail: jjoseph@clinic.ub.es

*Mycobacterium bovis* BCG was first used in humans in 1921, and up to now, it's the only licensed vaccine against *Mycobacterium tuberculosis*. MTBVAC is the first live-attenuated vaccine based on a *M. tuberculosis* human isolate that has been tested in a Phase I clinical trials. It contains two stable mutations to fulfill the Geneva consensus requirements. MTBVAC is safe, immunogenic and provides higher protection level in mice in comparison with BCG. In this study, we assembled an *E. coli*-mycobacterial shuttle plasmid p2auxo.HIVA, expressing the HIVA immunogen. This shuttle vector employs an antibiotic resistance-free mechanism for plasmid selection and maintenance based on glycine complementation in *E. coli* and lysine complementation in *Mycobacteria*. This shuttle plasmid was transformed into lysine auxotroph of MTBVAC strain harboring the kanamycin resistance gene as a

selectable marker to generate the vaccine MTBVAC.HIVA<sup>2auxo</sup>. We demonstrated that MTBVAC.HIVA<sup>2auxo</sup> strain was genetically stable in vitro after 42 bacterial generations. MTBVACΔlys.HIVA<sup>2auxo</sup> vaccine in combination with MVA.HIVA was safe and induced HIV-1 and *M. tuberculosis*-specific IFN-γ-producing T-cell responses in adult BALB/c mice. In addition, polyfunctional HIV-1-specific CD8+ T cells, producing IFN-γ and TNF-α and expressing the degranulation marker CD107a, were induced in mice. We have engineered a stable and immunogenic MTBVAC live vaccine vehicle. This *M. tuberculosis* attenuated strain might be a new mycobacterial vaccine platform to develop not only recombinant MTBVAC-based vaccines expressing new generation of HIV-1 immunogens but also other major pediatric pathogens to prime protective response soon after birth.