

# Monodosis

## El segundo caso de curación de un paciente con infección por VIH

A diferencia de lo que ha ocurrido con otras infecciones víricas como la hepatitis C, hasta el momento no se dispone de fármacos erradicadores frente a la infección por VIH. A pesar de los avances en la terapia antirretroviral, tampoco se ha conseguido desarrollar una vacuna preventiva eficaz, por lo que la cura de esta infección y del SIDA (fase avanzada de la enfermedad) ha sido vista, en ocasiones, como una utopía.

Excepcionalmente, hace más de una década, en 2008, se describió el único caso de cura de esta infección. El conocido como “paciente Berlín” se sometió, para tratar su leucemia mieloide aguda, a dos trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas procedentes de un donante que presentaba una mutación homocigótica en el correceptor CCR5 del VIH (CCR5  $\Delta 32/\Delta 32$ ) –receptor celular muy importante en el proceso de invasión de las células linfoides humanas por el virus–; seguidamente, recibió un tratamiento de radioterapia corporal total. Si bien no están claros los factores que contribuyeron a la remisión viral, lo cierto es que el paciente permanecía libre del virus a largo plazo.

Un reciente artículo publicado en la revista *Nature* hace referencia a un segundo caso de cura de la infección con un enfoque menos agresivo y tóxico. Postulado por la prensa generalista como “el paciente Londres”, se trata de un hombre adulto con diagnóstico confirmado de infección por el VIH-1 desde 2003 que, en 2012, fue diagnosticado con linfoma de Hodgkin. Para tratar dicho tumor, fue sometido a un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos utilizando células de un donante CCR5  $\Delta 32/\Delta 32$  y, al poco tiempo, sufrió un episodio de enfermedad de injerto contra huésped.

Cabe destacar que la terapia antirretroviral se interrumpió 16 meses después del trasplante, describiéndose la remisión del VIH-1 a largo plazo: se mantuvo durante al menos otros 18 meses, y tanto el ARN del VIH-1 en plasma (<1 copia/ml) como en ADN viral en linfocitos T CD4 periféricos eran indetectables tras ese período. Empleando un total de 24 millones de células T CD4 en reposo, los ensayos cuantitativos de crecimiento viral de linfocitos periféricos demostraron que no había reactivación del virus.

Es importante destacar que, antes del trasplante, en el paciente en cuestión se hallaron virus con tropismo CCR5 y no virus con tropismo por el receptor CXCR4. Sin embargo, después del trasplante, las células T CD4 aisladas de sangre periférica del paciente no expresaron el correceptor CCR5, y solo mostraron susceptibilidad *ex vivo* a los virus con tropismo CXCR4. Además, los anticuerpos específicos anti-VIH1 (y su nivel de afinidad) cayeron –tras el trasplante– a niveles similares a los encontrados en el *paciente Berlín*.

En definitiva, aunque a los 18 meses tras la interrupción del tratamiento es prematuro concluir que este paciente ha sido curado, los datos del estudio sugieren que un único trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos con células homocigóticas para CCR5 ( $\Delta 32/\Delta 32$ ) puede ser suficiente para lograr la remisión del VIH-1 con una leve terapia de acondicionamiento y sin necesidad de irradiación. Tales hallazgos respaldan e impulsan el desarrollo de estrategias curativas de la infección por VIH que tengan como diana la inhibición de la expresión del correceptor CCR5.

– Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, Mok HP, Peppia D, Salgado M, et al. HIV-1 remission following CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$  haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature*. 2019; DOI: 10.1038/s41586-019-1027-4.

## Una nueva confirmación de que la vacuna contra el sarampión no causa autismo

En 1998 se publicó en la revista *Lancet* un estudio que establecía una relación entre la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubeola (triple vírica) y la aparición de autismo en niños. Generó gran controversia entre la comunidad científica internacional y una gran polémica sanitaria en la sociedad. A pesar de que dicho estudio fue retractado y que estudios posteriores refutaron sus conclusiones, las tasas de vacunación contra el sarampión se han visto afectadas en la última década, lo cual se ha traducido en la aparición de diversos brotes de la enfermedad en nuestro entorno en los últimos años.

Con el objetivo de evaluar si la vacuna triple vírica incrementa el riesgo de autismo en niños, bien en algunos subgrupos de éstos o bien en diversos periodos de tiempos posvacunación, un estudio de cohortes retrospectivo –realizado por investigadores del *Statens Serum Institut* de Copenhague (Dinamarca)– ha evaluado los datos de un total de 657.461 niños nacidos en Dinamarca desde 1999 hasta 2010. El seguimiento de estos pacientes se realizó desde su primer año de vida y hasta el 31 de agosto de 2013.

Los autores utilizaron registros de información sobre el estado de vacunación (tanto de la triple vírica como de otras vacunas infantiles), los diagnósticos de autismo, el historial de autismo entre hermanos y los factores de riesgo de autismo en los niños de la cohorte. Partiendo del tiempo hasta el diagnóstico, se empleó el análisis de supervivencia, también conocido como regresión de Cox, para estimar los ratios de riesgo de autismo según el estado de vacunación con la triple vírica ajustado por diversos factores (edad, año de nacimiento, sexo, otras vacunas infantiles, riesgo de autismo, etc.).

Habida cuenta de que el 95% de los niños habían recibido la vacuna triple vírica, los resultados muestran que, durante un total de 5.025.754 persona-año de seguimiento, 6.517 niños fueron diagnosticados con autismo (tasa de incidencia de 129,7 casos por 100.000 persona-año). La comparación de niños vacunados frente a los niños no vacunados con la triple vírica arrojó un índice de riesgo de autismo muy ajustado (HR: 0,93; IC<sub>95%</sub> de 0,85 a 1,02). Si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas, los resultados apuntaban a que los niños que recibieron la vacuna tenían un 7% menos de probabilidades de desarrollar un autismo respecto a aquellos que no la habían recibido.

En la misma línea, no se observó un aumento del riesgo de autismo después de la vacunación con triple vírica en el análisis por subgrupos de niños, definidos éstos en base al historial de autismo de los hermanos, los factores de riesgo de autismo u otras vacunaciones infantiles, o durante períodos de tiempo específicos después de la vacunación. El estudio sí que reveló, no obstante, que los niños con hermanos diagnosticados de autismo tienen 7 veces más probabilidades de padecer la enfermedad, que los niños tienen 4 veces más probabilidades que las niñas, y que los niños que no recibieron ninguna vacuna de las recomendadas en la infancia tenían un riesgo un 17% mayor que los niños a quienes se les administraron las vacunas recomendadas.

En conclusión, el estudio apoya firmemente que la vacunación con la vacuna triple vírica no aumenta el riesgo de autismo, no desencadena el autismo en niños susceptibles y no se asocia con una mayor agrupación de casos de autismo tras de la vacunación; sino más bien lo contrario. Este se suma a otros estudios previos, aportando un significativo poder estadístico adicional al abordar las hipótesis de subgrupos susceptibles y agrupación de casos. Parece evidente que es una imprudencia por parte

de los padres saltarse la vacuna triple vírica de sus hijos por miedo al desarrollo de autismo.

– Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019; DOI: 10.7326/M18-2101.

### La asociación entre la ingesta de colesterol y el consumo de huevos con el riesgo cardiovascular

El colesterol es un nutriente común en la dieta humana y los huevos son una fuente importante de colesterol en la misma. En la sociedad de hoy, la hipercolesterolemia (y su asociación con epidemias como la obesidad y el síndrome metabólico) representa un problema sanitario de primera magnitud. En los últimos tiempos, se ha generado un controvertido debate sobre si el consumo de colesterol o huevos en exceso en la dieta está relacionado con la enfermedad cardiovascular (ECV) y una mayor mortalidad por esta causa.

A fin de esclarecer esa relación, un reciente estudio realizado en EE.UU. ha analizado los datos –recopilados desde 1985 hasta 2016– de 29.615 participantes procedentes de 6 cohortes prospectivas (edad media de 51,6 años, 44,9% de hombres y 31,1% de raza negra). Los datos de las dietas individuales se armonizaron según un protocolo estandarizado, describiendo la ingesta de colesterol en mg/día y el consumo de huevos en número/día. Los investigadores analizaron la razón de riesgo (HR) y la diferencia de riesgo absoluta (DRA) –durante todo el periodo de seguimiento– de la incidencia de ECV (medida compuesta de enfermedad cardíaca coronaria letal y no letal, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y otras muertes por ECV) y de la mortalidad por todas las causas; ajustaron los resultados por factores demográficos, socioeconómicos y de comportamiento.

Durante una mediana de seguimiento de 17,5 años, se describieron hasta 5.400 eventos de

ECV y 6.132 muertes por todas las causas. La asociación entre el consumo de colesterol o huevo en la dieta con eventos de ECV y la mortalidad por todas las causas fueron monotónicas. Así, el consumo adicional de 300 mg/día de colesterol en la dieta se asoció –con un poder estadísticamente significativo– con un mayor riesgo de evento de ECV [(HR: 1,17; IC<sub>95%</sub> de 1,09 a 1,26) (DRA: 3,24%; IC<sub>95%</sub> de 1,39 a 5,08)] y de mortalidad por todas las causas [(HR: 1,18; IC<sub>95%</sub> de 1,10 a 1,26) (DRA: 4,43%; IC<sub>95%</sub> de 2,51 a 6,36)].

De igual modo, el consumo adicional de medio huevo por día se asoció –con un poder estadísticamente significativo– con un mayor riesgo de incidencia de ECV [(HR: 1,06; IC<sub>95%</sub> de 1,03 a 1,10) (DRA: 1,11%; IC<sub>95%</sub> de 0,32 a 1,89)] y de mortalidad por todas las causas [(HR: 1,08; IC<sub>95%</sub> de 1,04 a 1,11) (DRA: 1,93%; IC<sub>95%</sub> de 1,10 a 2,76)]. Sin embargo, la asociación entre el consumo de huevos y la incidencia de ECV o la mortalidad por todas las causas no era significativa cuando se ajustaba por el consumo de colesterol en la dieta.

En conclusión, los resultados de este estudio demuestran que, al menos entre los adultos estadounidenses, la mayor ingesta de colesterol y el mayor consumo de huevos en la dieta se asocian, de forma estadísticamente significativa, con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de mortalidad por todas las causas. Además, esa asociación es directamente dependiente de la cantidad (de colesterol o de huevos) ingerida. Tales hallazgos deben ser tenidos en cuenta en el desarrollo de futuras recomendaciones dietéticas, considerando que pueden ser extrapolables a otras cohortes poblacionales.

– Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, Wilkins JT, Ning H, Carnethon MR, et al. Associations of Dietary Cholesterol or Egg Consumption With Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *JAMA.* 2019; 321(11): 1081-95. DOI: 10.1001/jama.2019.1572.