

# Monodosis

## ¿UNA TERAPIA REALMENTE ERRADICADORA DEL VIH?

Entre los objetivos de la Organización Mundial de la Salud y ONUSIDA se encuentra el de terminar para el año 2030 con la pandemia por VIH, que aún afecta a 39 millones de personas en todo el mundo. Cierto es que, con los actuales fármacos antirretrovirales, quienes viven con el virus pueden mantenerlo a raya y tener una buena calidad de vida, sin riesgo de transmisión. Pero igual de cierto es que las actuales herramientas terapéuticas no permiten acabar con las infecciones por no ser completamente erradicadoras (como sí lo han sido, por ejemplo, los fármacos frente al virus de la hepatitis C) y por no estar fácilmente accesibles –escasa asequibilidad– en determinadas zonas del planeta.

Recientemente, un grupo internacional de investigadores ha publicado un trabajo que acerca un poco más a ese objetivo de cura de la infección a nivel global: plantean un tratamiento novedoso y asequible que se muestra altamente eficaz para ejercer un efecto viricida incluso en los reservorios del cuerpo humano donde suele permanecer latente (linfocitos T CD4+), o sea, es capaz de ejercer una *reversión de la latencia*, a diferencia de los tratamientos hasta ahora disponibles. En ese estudio *in vitro* han empleado partículas similares a virus (HLP, por sus siglas en inglés) multivalentes, derivadas del propio VIH-1 (son partículas muertas que albergan un conjunto completo de proteínas virales), para tratar muestras de sangre de 32 personas con la infección en Uganda, EE.UU. y Canadá y que estaban en terapia antirretroviral combinada, iniciada durante la infección crónica.

Sus hallazgos apuntan a que, incluso tras un periodo variable de 5 a 20 años de tratamiento estable, las HLP podían atacar a las células T CD4+ que albergan un reservorio latente de VIH-1, dando como resultado una liberación al sobrenadante del cultivo de partículas virales hasta 100 veces mayor que con los antígenos de recuperación comunes, y 1000 veces más que con los agentes quimioterapéuticos dirigidos a revertir la latencia; el tratamiento de las muestras indujo la liberación de una población de viriones divergentes y competentes para la replicación. Lo anterior sugiere que las HLP van a ser capaces de reactivar la mayoría de los provirus latentes. Además, un aspecto de especial interés se refiere a que, sin riesgo de infección de la persona receptora del tratamiento, las HLP podrían administrarse mediante inyección intramuscular, actuando de forma similar a la de una vacuna de la gripe estacional. No obstante, habrá que esperar a conocer si estos prometedores resultados se confirman en estudios clínicos prospectivos.

**Ngo MH, Pankrac J, Ho RCY, Ndashimye E, Pawa R, Ceccacci R et al.** Effective and targeted latency reversal in CD4+ T cells from individuals on long term combined antiretroviral therapy initiated during chronic HIV-1 infection. *Emerg Microbes Infect.* 2024; 13(1): 2327371. DOI: 10.1080/22221751.2024.2327371.

## RESMETIROM, LA INNOVACIÓN QUE VIENE FRENTE AL HÍGADO GRASO

Aprobado hace escasamente un mes por la agencia reguladora estadounidense (*Food and Drug Administration*), todo hace indicar que llegará a Europa en los próximos meses el primer tratamiento que ha evidenciado eficacia frente al hígado graso no alcohólico, una patología que se asocia a trastornos del metabolismo y al aumento en las últimas décadas de la prevalencia de comorbilidades como la diabetes o la obesidad, pero sobre todo, que es potencialmente grave por el aumento del riesgo de enfermedad hepática crónica y cirrosis.

Se estima que un cuarto de la población adulta española tiene alguna forma de hígado graso metabólico y un 25 % de ellos desarrollará esteatohepatitis (inflamación grasa del hígado) conduciendo a fibrosis hepática como paso previo a la cirrosis. Hasta ahora el abordaje de este trastorno se limitaba al cambio de hábitos de vida del paciente, dirigido a la pérdida de peso como principal medida que mejora la inflamación y reduce el depósito de grasa en el hígado, aunque con tasas de éxito muy limitadas.

El nuevo fármaco, llamado resmetirom, puede suponer un cambio de paradigma en la terapéutica estándar, según se desprende de los resultados divulgados de un estudio de fase 3 aleatorizado, multicéntrico y multinacional (245 centros de 15 países), que en su análisis intermedio ha incluido datos de un total de 966 pacientes adultos con hígado graso no alcohólico confirmado por biopsia y fibrosis en sus fases intermedias (sin llegar a cirrosis). Se trata de un fármaco activo por vía oral que actúa selectivamente en el hígado, en concreto sobre los receptores beta

de la hormona tiroidea de los hepatocitos, y ayuda a regular el metabolismo de los lípidos y la glucosa. Los pacientes enrolados en el estudio recibieron resmetirom a las dosis de 80 mg/día (n= 322) o 100 mg/día (n= 323) o un placebo equivalente (n= 321) y fueron sometidos a una biopsia hepática al inicio y otra tras un año de tratamiento.

Los resultados preliminares revelan que hasta un 26-30 % de los pacientes tratados con el fármaco tenían resolución de la actividad de su enfermedad –sin empeoramiento de la fibrosis– frente a un 9,7 % con placebo ( $p < 0,001$ ). Con respecto a la fibrosis, esta se reducía en el 24-26 % de quienes recibieron el fármaco, frente al 14 % en el grupo control ( $p < 0,001$ ). Además, mejoró el perfil lipídico en sangre, con una reducción de los niveles de LDL del 14-16 % tras 6 meses de tratamiento (vs. 0,1 % con el placebo;  $p < 0,001$ ). Todo ello con un perfil de seguridad relativamente benigno: se vio que los efectos adversos relacionados con el fármaco eran mayoritariamente leves-moderados en severidad, siendo los trastornos gastrointestinales (diarrea y náuseas, sobre todo) los más frecuentes, en mayor medida que con placebo. La incidencia de eventos adversos severos fue muy similar en todos los grupos (11-13 % con resmetirom vs. 12 % con placebo).

Conviene subrayar que se trata de resultados intermedios, por lo que debe esperarse hasta el final del periodo de tratamiento (estimado en 4,5 años) para tener resultados definitivos. En cualquier caso, se trata de una positiva incorporación, que puede reducir el riesgo de progresión de la hepatopatía y de complicaciones cardiovasculares asociadas al hígado graso, aunque parece aportar un beneficio clínico moderado. Puede favorecer el desarrollo de mejores tratamientos y optimizar los sistemas de diagnóstico y detección precoz de la enfermedad.

**Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R et al.** A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024; 390(6): 497-509. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000.

## ¿SE NECESITAN MÁS EVIDENCIAS PARA DEFENDER LA CESACIÓN TABÁQUICA?

El consumo de tabaco es una de las principales causas de muerte y enfermedad a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estima que cada año mueren 8 millones de personas como consecuencia del consumo de tabaco, de los cuales 1,3 millones son personas no fumadoras expuestas al humo ajeno. Entre los principales efectos perjudiciales para la salud del tabaquismo, ampliamente constatados, podemos mencionar el aumento del riesgo de cáncer –de pulmón, de vejiga, orofaríngeo o de colon y recto, entre muchos otros–, el aumento del riesgo de accidente cardiovascular y cerebrovascular, daño pulmonar que acaba provocando enfermedad pulmonar obstructiva crónica y agrava enfermedades respiratorias como el asma, o el empeoramiento del control de enfermedades crónicas como la diabetes.

A esta larga lista de efectos nocivos podría sumarse una disminución del estado de inmunidad como consecuencia de una alteración persistente sobre el sistema inmunitario adaptativo, esto es, la funcionalidad de linfocitos y anticuerpos. Este es uno de los principales hallazgos de un estudio epidemiológico observacional recientemente publicado, en el que se han estudiado decenas de variables (hasta 136) que afectan al funcionamiento del sistema inmunitario en una cohorte de 1000 individuos, encontrándose que uno de los factores más claramente asociados a esta alteración inmunitaria es el hábito tabáquico –junto con la infección latente por citomegalovirus y el índice de masa corporal–.

Concretamente, el consumo de tabaco afecta en fumadores tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa; en cambio, la eficacia de los mecanismos de la inmunidad innata tiende a recuperarse en los exfumadores, asemejándose a la de los no fumadores, pero los

efectos perjudiciales sobre la producción de anticuerpos y de determinadas citocinas, como la IL-2 o la IL-13, se mantuvieron durante entre 10 y 15 años en aquellas personas que habían dejado de fumar. El mecanismo por el que esto se produce parece estar relacionado con cambios epigenéticos inducidos por el humo del tabaco, especialmente con una hipometilación en determinadas secuencias de ADN que modifican la expresión de genes relacionados con la respuesta inmunitaria adaptativa. Dicho efecto nocivo es directamente proporcional al nivel de consumo y al número de años durante los que se ha sido fumador.

Este hallazgo constituye un motivo más para impulsar los esfuerzos para la cesación tabáquica, una tarea para la que actualmente disponemos de un arsenal de herramientas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, y que cuenta con la implicación de los farmacéuticos como agentes de promoción de hábitos saludables.

**Saint-André V, Charbit B, Biton A, Rouilly V, Possémé C, Bertrand A E et al.** Smoking changes adaptive immunity with persistent effects. *Nature*. 2024; 626(8000): 827-35. DOI: 10.1038/s41586-023-06968-8.