

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**TERAPIAS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EFICACES EN  
LA RESTAURACIÓN INMUNOLÓGICA EN CONJUNTO CON TERAPIAS ANTI-  
RETROVIRALES EN PACIENTES CON VIH: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades en Microbiología para optar al grado y título de Especialista en Inmunología Clínica

ALMA SERRANO CAMPOS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Diciembre, 2023

## DEDICATORIA

*A mis padres y a Carlo, mi fuente constante de inspiración, por brindarme el apoyo incondicional que me ha llevado a alcanzar este logro académico y por estar conmigo durante todo este proceso.*

*A mis mentores y profesores que han logrado guiarme con dedicación en el mundo de la inmunología*

## **AGRADECIMIENTOS**

A todos los profesores que han sido parte fundamental de mi formación académica en el campo de la inmunología, quienes han compartido su conocimiento, sabiduría y apoyaron en este proyecto de investigación.

A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.



SISTEMA DE ESTUDIOS EN POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES EN MICROBIOLOGÍA

ACTA-101-2023

Acta presentación del Requisito Final de Graduación Trabajo de Investigación

Sesión del Tribunal Examinador celebrada el miércoles 13 de diciembre de 2023 con el objetivo de recibir el informe oral de la estudiante **Alma Daliana Serrano Campos** carné #C29647, quien se acoge al Reglamento General del Sistema de Estudios en Posgrado para presentar el Trabajo Final de Graduación, para optar por el grado académico de **Especialista en Inmunología Clínica**. Están presentes los siguientes miembros del Tribunal Examinador: Clas Une, PhD., quien preside y tutor, junto a Lucía Figueroa Protti, MSc. e Ibrahim Zúñiga Chaves, MSc., lectores.

ARTÍCULO 1

Quien preside solicita a la postulante realizar la presentación oral de su Trabajo de Investigación titulado: “**Terapias de modulación de la microbiota intestinal eficaces en la restauración inmunológica en conjunto con terapias anti – retrovirales en pacientes con VIH: Una revisión sistemática**”

ARTÍCULO 2

Terminada la disertación, los miembros del Tribunal Examinador interrogan a la postulante durante el tiempo reglamentario y, una vez concluido el interrogatorio, el Tribunal se retira a deliberar.

ARTÍCULO 3

El Tribunal Examinador declara el Trabajo Final de Graduación: Aprobado  Reprobado

ARTÍCULO 4

Se da lectura al acta que firma los miembros del Tribunal Examinador y el Postulante, a las 4:50 horas.

Nombre	Firma	No. Cédula
Clas Une, PhD. Quien preside		175200001011
Lucía Figueroa Protti, MSc.		113570278
Ibrahim Zúñiga Chaves, MSc.		113550263
Alma Daliana Serrano Campos Estudiante		116540541

Observaciones: Se le otorga mención de honor.

---



---

Nota: Solamente firmarán el Acta los responsables de la actividad descrita  
Si el trabajo es merecedor de mención de honor anotar en observaciones

## LISTA DE CONTENIDOS

PORTADA.....	i
DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS .....	iii
HOJA DE APROBACIÓN .....	iv
RESUMEN .....	viii
SUMMARY .....	ix
LISTA DE CUADROS.....	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xiii
JUSTIFICACIÓN .....	1
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	3
CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES Y MARCO REFERENCIAL .....	4
1.1. ANTECEDENTES.....	5
1.1.1. Historia del VIH .....	5
1.1.2. Epidemiología del VIH.....	6
1.2. MARCO REFERENCIAL.....	8
1.2.1. Generalidades del VIH .....	8
1.2.2. Respuesta inmunitaria con el VIH .....	10
1.2.3. Reservorios del VIH .....	12
1.2.4. Afectación a nivel gastrointestinal .....	15
1.2.5. Microbiota intestinal .....	16
CAPÍTULO 2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	24
2.1. OBJETIVOS.....	25
2.1.1. Objetivo general .....	25
2.1.2. Objetivos específicos .....	25

CAPÍTULO 3. MARCO METODOLÓGICO.....	26
3.1. MARCO METODOLÓGICO .....	27
3.1.1. Tipo de estudio.....	27
3.1.2. Población de estudio.....	27
3.1.3. Recolección de datos.....	33
3.1.4. Metodología .....	33
3.1.5. Análisis de información .....	35
3.1.6. Cronograma de actividades.....	35
CAPÍTULO 4. MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES CON VIH: COMPOSICIÓN, FACTORES DE INFLUENCIA Y BIOMARCADORES ASOCIADOS .....	36
4.2. COMPOSICIÓN Y DIVERSIDAD MICROBIANA.....	37
4.2.1. Comparación de la microbiota intestinal.....	37
4.2.2. Factores que influyen en la composición y diversidad .....	40
4.3. FILOS TAXONÓMICOS ASOCIADOS.....	46
4.3.1. Impacto de la alteración de filos taxonómicos .....	46
4.4. MARCADORES ESPECÍFICOS ASOCIADOS .....	48
4.4.1. Biomarcadores microbianos asociados con la infección.....	48
4.4.2. Disbiosis intestinal.....	52
CAPÍTULO 5. EFECTO DE LAS TERAPIAS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN CONJUNTO CON TERAPIAS ANTI- RETROVIRALES.....	54
5.1. EFECTOS DEL TRATAMIENTO ANTI-RETROVIRAL.....	55
5.1.1. Impacto de un ART temprano .....	56
5.1.2. Impacto de un ART tardío .....	56
5.1.3. Impacto del ART a largo plazo .....	56
5.2. EFECTOS DE LA TERAPIA COMBINADA CON TERAPIAS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA.....	59
5.2.1. Probióticos .....	59
5.2.2. Trasplantes fecales .....	71

CONCLUSIONES..... 78  
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 81

## RESUMEN

La inflamación crónica observada en los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una problemática en el curso de la enfermedad y a pesar del tratamiento anti-retroviral (ART), la persistencia de la inflamación crónica genera complicaciones en la calidad de vida del paciente. En los últimos años, estudios han demostrado que una de las principales causas de la inflamación se debe a la disbiosis intestinal del paciente.

Por lo cual, se ha investigado sobre nuevas terapias combinadas enfocadas en restituir la homeostasis de la microbiota intestinal en pacientes con VIH para determinar si la modulación de la microbiota logra reconstituir el sistema inmunológico y disminuir la inflamación crónica de estos pacientes.

En esta investigación se realizó una revisión bibliográfica de literatura sobre como varia la composición de la microbiota intestinal en pacientes con VIH dependiendo de varios factores como nivel de viremia, tipo de tratamiento y estado inmunológico, así como estudios clínicos de evaluación de la eficacia del uso de terapia combinada como probióticos y trasplante fecal en pacientes con VIH, con el fin de recopilar información biomédica actualizada, que pretende orientar a nuevos estudios clínicos que pretendan abordar el tema de eficacia de las terapias combinadas en conjunto con el tratamiento anti-retroviral para un posterior abordaje terapéutico.

Por lo cual, se determinó la composición de la microbiota intestinal en pacientes con VIH, las variaciones en comparación con personas no infectadas y la composición según factores dentro del curso de la enfermedad que contribuyan con cambios en la disbiosis intestinal, con el fin de analizar los efectos de las terapias de probióticos y trasplante fecal en conjunto con el ART, así como su eficacia según los cambios en parámetros inmunológicos, marcadores de translocación microbiana, marcadores inflamatorios solubles y cambios en la composición de la microbiota intestinal.



## SUMMARY

The chronic inflammation in patients with human immunodeficiency virus (HIV) is a problem in the course of the disease and despite anti-retroviral treatment (ART), the persistence of chronic inflammation generates complications in the patient's quality of life. In recent years, studies have shown that one of the main causes of inflammation is due to intestinal dysbiosis.

Therefore, new combined therapies focused on restoring the homeostasis of the intestinal microbiota in patients with HIV have been investigated to determine if modulation of the microbiota manages to reconstitute the immune system and reduce chronic inflammation in these patients.

In this research, a bibliographic review of the literature was carried out on how the composition of the intestinal microbiota varies in patients with HIV depending on several factors such as level of viremia, type of treatment and immunological status, as well as clinical studies evaluating the effectiveness of the use of combined therapy such as probiotics and fecal transplant in patients with HIV, in order to collect updated biomedical information, which aims to guide new clinical studies that aim to address the issue of effectiveness of combined therapies in conjunction with anti-retroviral treatment for a subsequent therapeutic approach.

Therefore, the composition of the intestinal microbiota in patients with HIV was determined, the variations compared to uninfected people and the composition according to factors within the course of the disease that contribute to changes in intestinal dysbiosis, in order to analyze the effects of probiotic and fecal transplant therapies in conjunction with ART, as well as their efficacy according to changes in immunological parameters, markers of microbial translocation, soluble inflammatory markers and changes in the composition of the intestinal microbiota.

## LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Clasificación de los enterotipos de la microbiota intestinal según la generación de energía (Elaboración propia, 2023). .....	18
Cuadro 2. Determinación de la población de estudio para la revisión bibliográfica según los ejes temáticos de la investigación (Elaboración propia, 2022). .....	29
Cuadro 3. Operacionalización de variables (Elaboración propia, 2022). .....	30
Cuadro 4. Comparación de la composición de la microbiota intestinal en PWH entre distintas poblaciones (Elaboración propia, 2023). .....	39
Cuadro 5. Diferencias entre la composición de la microbiota intestinal según la viremia del paciente (Elaboración propia, 2023). .....	43
Cuadro 6. Clasificación de la respuesta inmunitaria en PWH (Elaboración propia, 2023). .....	44
Cuadro 7. Estudios clínicos realizados con la administración de probióticos en pacientes con VIH (Elaboración propia, 2023). .....	60
Cuadro 8. Estudios clínicos realizados con la administración de trasplantes fecales en pacientes con VIH (Elaboración propia, 2023). .....	72
Cuadro 9. Comparación de la eficacia de las terapias de modulación de la microbiota intestinal en PWH con ART (Elaboración propia, 2023). .....	79

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tasa de nuevos diagnósticos de VIH por 100.000 habitantes en Costa Rica del 2010 al 2020 (Ministerio de Salud, 2021)	7
Figura 2. Ciclo de vida del VIH (Deeks et al., 2015)	9
Figura 3. Filos bacterianos de la microbiota intestinal normal (Rinninella et al., 2019)	17
Figura 4. Procedimiento de preparación de cápsulas de microbiota fecal (Zain et al., 2022)	23
Figura 5. Ejes temáticos y sus respectivas variables de la investigación (Elaboración propia, 2022)	27
Figura 6. Continuación de los ejes temáticos y sus respectivas variables de la investigación (Elaboración propia, 2022)	28
Figura 7. Flujo de proceso de la estrategia metodológica de la obtención de artículos para la revisión sistemática (Elaboración propia, 2022)	34
Figura 8. Gantt Chart de las actividades programadas para el proyecto de investigación de enero a diciembre del 2023 (Elaboración propia, 2022)	35
Figura 9. Número de géneros bacterianos de la microbiota intestinal aumentada por filo en personas con VIH de diferentes poblaciones geográficas (Elaboración propia, 2023).	38
Figura 10. Número de géneros bacterianos de la microbiota intestinal disminuido por filo en personas con VIH de diferentes poblaciones geográficas (Elaboración propia, 2023)	38
Figura 11. Número de géneros bacterianos aumentados de la microbiota intestinal por filo en personas con VIH asociados a la viremia del paciente (Elaboración propia, 2023). Basado en la información de (Cook et al., 2019; Nowak et al., 2015).	42
Figura 12. Número de géneros bacterianos disminuidos de la microbiota intestinal por filo en personas con VIH asociados a la viremia del paciente (Elaboración propia, 2023). Basado en la información de (Cook et al., 2019; Nowak et al., 2015).	43
Figura 13. Abundancia relativa de la microbiota fecal en pacientes con VIH y el grupo control de una población asiática (Xie et al., 2021)	45
Figura 14. Causas y efectos de la disbiosis intestinal durante la infección por VIH (El-Far & Tremblay, 2018)	53
Figura 15. Patogénesis de la activación inmunitaria según el momento de inicio del ART (Krebs & Ananworanich, 2016)	55

Figura 16. Niveles plasmáticos de grupos de citoquinas en pacientes con VIH después del inicio de ART (Nganou-Makamdop et al., 2021)	58
Figura 17. Composición microbiana en las fórmulas de probióticos en los estudios clínicos analizados (Elaboración propia, 2023)	64
Figura 18. Variación de la activación inmunitaria de células T en PWH antes y después de la terapia combinada con probióticos y ART (d’Ettorre et al., 2015)	65
Figura 19. Variaciones en los recuentos de células CD4+ y sus subconjuntos después de la terapia combinada con probióticos en tres grupos (Ishizaki et al., 2017)	67
Figura 20. Variación de los niveles de marcadores de translocación microbiana en PWH antes y después de la terapia combinada con probióticos y ART (d’Ettorre et al., 2015)	68
Figura 21. Comparaciones de los marcadores de inflamación en PWH que recibieron terapia combinada y los que recibieron probióticos (Stiksrud et al., 2015)	69
Figura 22. Diferencias en la composición de la microbiota en PWH que recibieron terapia combinada y los que recibieron probióticos (Stiksrud et al., 2015)	70
Figura 23. Variación de los niveles del recuento de células T en PWH antes y después de la terapia combinada con FMT y ART (Utay et al., 2020).	74
Figura 24. Variación de los niveles de marcadores de translocación microbiana en PWH antes y después de la terapia combinada con FMT y ART (Utay et al., 2020).	75
Figura 25. Variación de los niveles de marcadores de translocación microbiana en PWH antes y después de la terapia combinada con FMT y ART (Serrano-Villar et al., 2021)	76

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico  
ARN: Ácido Ribonucleico  
ARNm: Ácido Ribonucleico Mensajero  
ART: Tratamiento Anti-retroviral  
BAFF: Factor de Activación de las Células B  
bNAbs: Anticuerpos de Amplio Espectro  
CCL19: Quimiocina de Células T 19  
CCL21: Quimiocina de Células T 21  
CCR5: Quimiocina receptora de tipo 5  
CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades  
CXCL13: Quimiocina CXC Ligando 13  
CXCR4: Receptor CXC4  
FDC: Célula Dendrítica Folicular  
FMT: Trasplante de Microbiota Fecal  
G-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos  
GALT: Tejido linfoide asociado con el intestino  
gp120: Glicoproteína 120  
gp41: Glicoproteína 41  
HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos  
I-FABP: Proteína de Unión de Ácidos Grasos Intestinales  
IFN- $\gamma$ : Interferón Gamma  
IgA: Inmunoglobulina A  
IL-1: Interleucina 1  
IL-1 $\beta$ : Interleucina 1 Beta  
IL-2: Interleucina 2  
IL-4: Interleucina 4  
IL-6: Interleucina 6  
IL-7: Interleucina 7  
IL-8: Interleucina 8  
IL-10: Interleucina 10

IL-17: Interleucina 17  
IL-18: Interleucina 18  
INR: No Respondedores Inmunológicos  
IPA: Ácido Indol-3-Propiónico  
IR: Respondedores Inmunológicos  
KIR: Receptores Inhibidores de Células Asesinas Naturales  
LBP: Proteína de Unión a Lipopolisacáridos  
LPS: Lipopolisacárido  
MCP-1: Proteína Quimioattractante de Monocitos 1  
MeSH: Medical Subject Headings  
MIP-1B: Proteína Inflamatoria de Macrófagos-1 Beta  
MT: Translocación Microbiana  
NOD: Dominio de Oligomerización de Unión a Nucleótidos  
NK: Células asesinas naturales  
NF- $\kappa$ B: Factor Nuclear Potenciador de las Cadenas Ligeras Kappa de las Células B Activadas  
OPS: Organización Panamericana de la Salud  
PAMP: Patrones Moleculares Asociados a Patógenos  
PRR: Receptores de Reconocimiento de Patrones  
PWH: Personas que Viven con el VIH  
SCFA: Ácidos Grasos de Cadena Corta  
sCD14: CD14 Soluble  
sCD163: CD163 Soluble  
SIDA: Síndrome en Inmunodeficiencia Humana  
TLR: Receptores Tipo Toll  
TLR2: Receptor Tipo Toll 2  
TLR4: Receptor Tipo Toll 4  
TN: Células T Primitivas  
TNF: Factor de Necrosis Tumoral  
TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral Alfa  
TMAO: Óxido de Trimetilamina N  
TRM: Células T de Memoria en Reposo  
TSCM: Células T de Memoria de Células Madre

TTM: Células T de Memoria de Transición

TMC: Células T de Memoria Central

TTF: Células T Foliculares

ULBP: Proteínas Ligadoras de Péptidos No Clásicas

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

## JUSTIFICACIÓN

Las inmunodeficiencias secundarias son ocasionadas por factores externos que ocasionan un déficit en el sistema inmunitario y en consecuencia la afectación de la respuesta contra estímulos antigénicos, una de las principales causas de inmunodeficiencias secundarias es la enfermedad del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ocasionada por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El VIH es un retrovirus capaz de generar un estado de inmunosupresión lento y progresivo en pacientes infectados. La inmunopatología del virus se divide en la interacción virus – célula y la interacción entre la población de partículas virales y el sistema inmunitario del hospedero o paciente (Melo et al., 2018). Actualmente es considerado como uno de los mayores problemas para la salud pública y su incidencia es alrededor de 38.4 millones de personas con VIH a nivel mundial (UNAIDS, 2022).

El tratamiento para la infección por VIH es de tipo terapéutico con el uso de ART (UNAIDS, 2022), sin embargo, este tipo de terapia no cura la infección y se han descubierto implicaciones que pueden afectar su efectividad como la resistencia a los fármacos, efectos secundarios debido a la prolongación del tratamiento y el bajo efecto de la restauración del estado inmunológico en estos pacientes (Osuji et al., 2018)

Así mismo, el SIDA genera un estado de disbiosis de la microbiota intestinal en los pacientes infectados, el cual consiste en un desbalance del equilibrio microbiano de la microbiota. Propiciando una inflamación crónica persistente, la cual se ve relacionada con un mayor riesgo de mortalidad. Debido a los avances científicos en temas de la microbiota humano, se estableció que la microbiota intestinal tiene un papel fundamental en el desarrollo y modulación del sistema inmunitario, así mismo la microbiota participa en la progresión de la enfermedad por VIH e incluso la susceptibilidad a la adquisición del virus (Crakes & Jiang, 2019). De esta forma, el diseño de nuevas terapias enfocadas en la modulación de la microbiota intestinal podrían ser un tratamiento para mejorar los resultados clínicos de personas con VIH.

Por lo tanto, en esta investigación de carácter bibliográfico se recopilará información mediante una revisión sistemática con el objetivo de determinar las principales terapias de



modulación de la microbiota intestinal y sus resultados en ensayos clínicos relacionados con la capacidad de restauración inmunológica en pacientes con VIH, para que sirva de marco referencial de información biomédica actual que pueda ser utilizado en un futuro por el personal de salud de Costa Rica como tratamiento para la infección por VIH.

## **PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la evidencia existente sobre las terapias de modulación de la microbiota intestinal eficaces en la restauración inmunológica en conjunto con terapias anti-retrovirales en pacientes con VIH?

## CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES Y MARCO REFERENCIAL

## 1.1. ANTECEDENTES

### 1.1.1. Historia del VIH

Alrededor de 1920, se sugiere que sucedió la primera infección del VIH en Kinshasa, ahora conocido como República Democrática del Congo (Melo et al., 2018). Los primeros casos de infección se rastrearon en África antes de la aparición de la epidemia en la zona central del mismo continente (Ruiz Sternberg & Barajas Sandoval, 2020). El primer foco de contagio ocurrió en el continente africano y con el tiempo fue afectando a otros continentes (Melo et al., 2018).

En Estados Unidos en 1981, se reportan los primeros casos de SIDA en pacientes con neumonía severa causada por el agente fúngico *Pneumocystis carinii*, presentaban sarcoma de Kaposi y con una respuesta inmunológica deficiente (Melo et al., 2018). Los médicos tratantes reportan el evento a la comunidad médica, indicando que eran cinco jóvenes previamente sanos que padecían de infecciones oportunistas, sugirieron que la posibilidad del estado ineficiente del sistema inmunológico tenía una causa o exposición común (Ruiz Sternberg & Barajas Sandoval, 2020).

El Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos nombra a la enfermedad como SIDA y la enfermedad se relacionaba principalmente con hombres homosexuales, hasta que se reportaron casos en pacientes hemofílicos y posterior en personas que recibían múltiples transfusiones de hemocomponentes derivados de personas diagnosticadas con SIDA (Ruiz Sternberg & Barajas Sandoval, 2020).

Sin embargo, es hasta 1983 que se logra aislar el VIH por los científicos del Instituto Pasteur en París (Rodríguez, 2018). Posteriormente, en 1986 se aísla un segundo virus tipo VIH, el cual designan como VIH-2, de pacientes provenientes de África occidental (Ruiz Sternberg & Barajas Sandoval, 2020). En Costa Rica, el primer caso de SIDA se reportó en 1983 en un paciente hemofílico. Actualmente, la principal concentración de personas infectadas por VIH en el país es en la gran área metropolitana, en la cual se concentran el 65% de los casos (Rodríguez, 2018).

### 1.1.2. Epidemiología del VIH

A partir del inicio de la epidemia por SIDA, se han infectado un aproximado de 84,2 millones de personas y se han muerto 40,1 millones a nivel mundial. En el 2021, se reportaron 38,4 millones de personas infectadas por VIH, de las cuales 1,5 millones de personas eran infecciones nuevas. En cuanto a la mortalidad, en el 2019, se reportaron 650.000 muertes relacionadas con la enfermedad del SIDA (UNAIDS, 2022).

Las tasas de prevalencia pueden variar según la región geográfica, condiciones socioeconómicas, factores de comportamiento, costumbres culturales y religiosas, entre otros. En cuanto a la distribución por sexo de personas infectadas por el virus, en el continente africano los porcentajes son 50% para cada sexo. En cambio, en Latinoamérica, América del Norte y Europa Occidental, se estima que hay 80 hombres infectados por cada 20 mujeres infectadas (Melo et al., 2018).

#### 1.1.2.1. Prevalencia en Latinoamérica

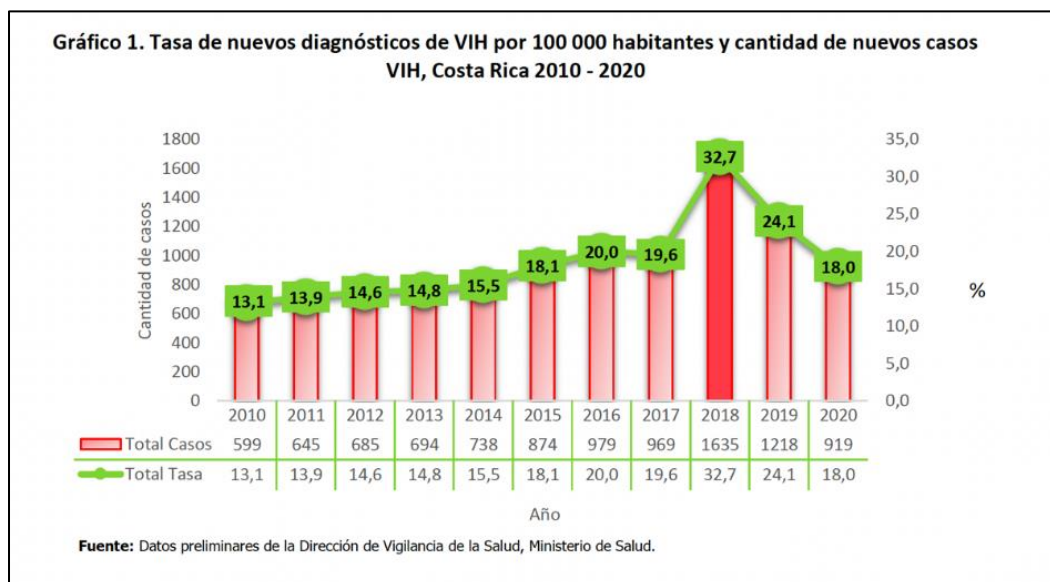
Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en América Latina, la infección por VIH ha aumentado un 21% en la última década. En el 2010 existía el reporte de 100.000 personas infectadas por VIH, mientras que para el 2019 esta cifra aumento a 120.000 personas. Sin embargo, la mortalidad de la infección por VIH disminuyó en este periodo, en el 2010 se reportaron 41.000 muertes relacionadas con SIDA, mientras que, en el 2019, disminuyó a 37.000 muertes (OPS, 2020).

#### 1.1.2.2. Prevalencia en Costa Rica

En Costa Rica la situación epidemiológica de HIV es considerada como concentrada y de baja prevalencia. Las zonas geográficas con mayor prevalencia son las zonas urbanas y la gran área metropolitana (Rodríguez, 2018)

Según los datos de la Dirección de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud de Costa Rica, se observa un aumento en la tasa de nuevos diagnósticos de VIH en el periodo del 2010 al 2018, siendo el 2018 el año más alto de diagnóstico de nuevas infecciones por VIH.

Desde el 2018 hasta el 2020, hubo una disminución en esta tasa (Figura 1). Esto se puede explicar por el aumento de técnicas de diagnóstico que se emplean en laboratorios clínicos, el cambio del algoritmo diagnóstico de los centros de salud y la accesibilidad a servicios de salud que posee la población costarricense (Ministerio de Salud, 2021).



*Figura 1. Tasa de nuevos diagnósticos de VIH por 100.000 habitantes en Costa Rica del 2010 al 2020 (Ministerio de Salud, 2021)*

En cuanto a la mortalidad relacionada con SIDA en Costa Rica en el año 2020, la mayor tasa de mortalidad se observa en la provincia de Limón con 5,2 por cada 100.000 habitantes, seguido de las provincias costeras Guanacaste y Puntarenas (Ministerio de Salud, 2021).

## 1.2. MARCO REFERENCIAL

### 1.2.1. Generalidades del VIH

El virus del VIH pertenece a la familia Retroviridae, género Lentivirus. Es el virus causante de la enfermedad SIDA (Melo et al., 2018). Son virus con genoma de ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla, poseen la capacidad de sintetizar ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células del hospedero a partir del ARN viral por medio de la enzima retrotranscriptasa (Bekele Feyissa, 2018).

De acuerdo con sus características genéticas y diferencias en los antígenos de superficie, el VIH se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2, poseen una organización genómica similar, pero difieren en su origen. El VIH-1 es el causante de la infección del SIDA a nivel mundial, mientras que el VIH-2 es menos patogénico y transmisible, se encuentra principalmente en zonas de África Occidental (Bekele Feyissa, 2018). Debido a la distribución geográfica, en la presente revisión se enfocará únicamente en el VIH-1.

#### 1.2.1.1. Formas de transmisión viral

La transmisión del virus del VIH se puede dar mediante: relaciones sexuales sin protección, por vía transplacentaria, transfusiones de hemocomponentes de personas infectadas o por el contacto con objetos cortopunzantes contaminados (Melo et al., 2018).

La principal vía sigue siendo por medio de las relaciones sexuales sin protección, y esta no se ve relacionada con la distribución geográfica (Andagoya Murillo et al., 2019). La tasa de la transmisión transplacentaria es del 15 – 45% sin ninguna intervención, sin embargo, con el tratamiento adecuado de ART el riesgo se reduce en un 5% (Bekele Feyissa, 2018).

#### 1.2.1.2. Ciclo de vida del VIH

El VIH es un retrovirus que necesita utilizar la maquinaria celular para su replicación, posee poca cantidad de proteínas virales. El ciclo de vida se subdivide en: la unión o interacción

con la célula, fusión celular, transcripción reversa, integración al ADN del hospedero y replicación (Figura 2) (Deeks et al., 2015).

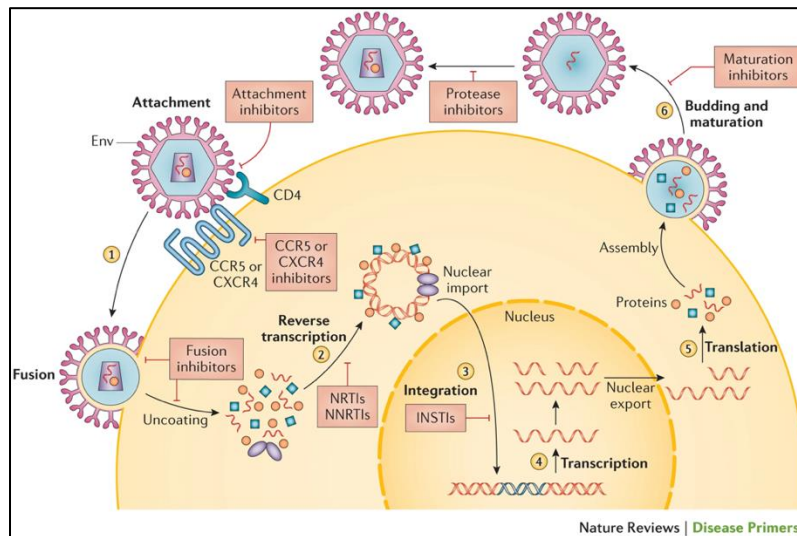


Figura 2. Ciclo de vida del VIH (Deeks et al., 2015)

La glicoproteína de la cubierta viral gp120 del VIH sufre de un cambio conformacional cuando se unen a receptores del virus en los linfocitos T CD4<sup>+</sup> del hospedero, ocasionando la exposición de la gp41 para su unión a correceptores como CCR5 y CXCR4 en los linfocitos T CD4<sup>+</sup>. El correceptor CCR5 se asocia a la fase temprana de la infección, mientras que el CXCR4 se asocia con la fase crónica (Bekele Feyissa, 2018).

En el interior de la célula, el VIH transcribe su genoma viral tipo ARN de forma inversa a ADN de doble cadena por medio de la enzima retrotranscriptasa el cual se integra al ADN del hospedero, en una forma de provirus, con la finalidad de emplear la maquinaria de la célula infectada para generar más copias del virus (Bekele Feyissa, 2018). Los ARNm virales se exportan al citoplasma celular donde se produce la traducción a proteínas virales, para concluir con la generación de la envoltura del virus y salida de la célula para infectar nuevas células y repetir el ciclo de vida (Deeks et al., 2015).



## 1.2.2. Respuesta inmunitaria con el VIH

La infección causada por el VIH ocasiona una activación inmune crónica, esto constituye el principal factor en la patogénesis de la enfermedad. Se caracteriza por un aumento de la secreción de mediadores inflamatorios (Rodríguez, 2018), alta viremia, disminución progresiva de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y la generación de un estado de inmunodeficiencia severa, concluyendo en la enfermedad SIDA y resultando en la susceptibilidad de padecer infecciones oportunistas (Melo et al., 2018).

### 1.2.2.1. Sistema inmunitario innato

El inicio de la respuesta inmunitaria a la infección por VIH se debe a la detección y reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) de la partícula viral por parte de los receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) de la célula huésped (Altfeld & Gale Jr, 2015). Los PRR descritos para el reconocimiento del VIH son los receptores tipo Toll (TLR) para el reconocimiento en superficie celular y receptores intracelulares de ácido nucleico citosólico, los cuales detectan ADN y ARN (Jakobsen et al., 2015).

Los TLR de las células dendríticas plasmocitoides reconocen los ácidos nucleicos virales en forma de ARN (Board et al., 2022). Ambos mecanismos de detección estimulan la secreción de interferón (IFN) tipo I que conduce a la producción de genes de estimulación de IFN (ISG). Los ISG limitan la replicación del virus en diferentes etapas de su ciclo de vida, debido a la degradación de ácidos nucleicos virales, limitación de precursores de trifosfatos de desoxinucleósido esenciales para la replicación viral e incluso bloquear la liberación de virus (Jakobsen et al., 2015).

La respuesta inmune innata contra el VIH se caracteriza por la secreción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias, principalmente IFN (Altfeld & Gale Jr, 2015), CCL4, IL-6 y TNF, con la finalidad de reclutar otras células inmunitarias innatas, como macrófagos, células NK y células dendríticas. Por otro lado, las células dendríticas mieloides tienen una mayor eficacia en la procesamiento y presentación de antígenos virales a los linfocitos T CD4<sup>+</sup> vírgenes (Board et al., 2022).

Las células NK realizan un arresto en la fase G2 del ciclo celular por medio de la proteína viral R (Vpr). EL Vpr promueve las vías de respuesta relacionadas con el estrés celular, resultando en la expresión de proteínas superficiales, como ULBP1 y ULBP2, los cuales son ligandos del receptor de las células NK. Aunque, el VIH evade este mecanismo al degradar ULBP1 y ULBP2 por medio de la proteína viral Nef (Board et al., 2022).

La infección por VIH genera una mayor expresión de ligandos de estrés en las células infectadas y menor expresión de moléculas HLA de clase I, lo que conlleva a que sean más susceptibles al reconocimiento y lisis por las células NK (Altfeld & Gale Jr, 2015). Sin embargo, el VIH regula la expresión de HLA-A y HLA-B y mantiene selectivamente la expresión de HLA-C y HLA-E, los cuales interactúan los receptores de células NK (KIR) inhibitorios (Board et al., 2022).

La activación de la respuesta inmunitaria innata modula la respuesta de la inmunidad adaptativa, los factores innatos tempranos pueden ser los determinantes cruciales en la generación de reacciones neutrales en pacientes con VIH. De hecho, la inmunización terapéutica no solo comprende la reconstitución de linfocitos T CD4<sup>+</sup> específicos del VIH, sino también el aumento de la respuesta de las células NK contra el VIH (Altfeld & Gale Jr, 2015).

#### *1.2.2.2. Sistema inmunitario adaptativo*

La infección por VIH provoca la producción de citoquinas por células infectadas y células del sistema inmunitario, las citoquinas regulan la función del sistema inmunitario y afectan la replicación viral. El desequilibrio en la producción de citoquinas es responsable de afectar la función del sistema inmunitario y tiene el potencial de impactar en la patología de la enfermedad del VIH mejorando o suprimiendo la replicación del VIH, y propiciando la enfermedad SIDA. La replicación del VIH se debe a un equilibrio entre los efectos de citoquinas proinflamatorias que aumentan la replicación viral y la citoquinas antiinflamatorias que inhiben la replicación viral (Osuji et al., 2018).

Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> secretan citoquinas cuando se detecta una infección intracelular como en el caso de infección por VIH, las citoquinas secretadas por los linfocitos T CD4<sup>+</sup> durante la infección por VIH se espera que sea bajo. Los linfocitos T<sub>H</sub>1 secretan IL-2 e IFN- $\gamma$ . El IFN-

y activa macrófagos y es esencial para la eliminación de patógeno intracelulares, este se utiliza como marcador para la evaluación de la respuesta del paciente a tratamiento ART. La producción anormal de citoquinas contribuye a la patogenia de la enfermedad al alterar la inmunidad mediada por células (Osuji et al., 2018).

Por otra parte, los linfocitos T CD4<sup>+</sup> foliculares (T<sub>FH</sub>) son linfocitos especializados localizados en folículos de centros germinales, tienen la función de ayudar a las células B en la producción de anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs), por la presentación de antígenos o péptidos derivados de la envoltura viral por medio de moléculas HLA. Si se logran generar bNAbs anti – VIH, el virus muta, requiriendo una nueva formación de un centro germinal para la producción de nuevos anticuerpos (Brenna & McMichael, 2022).

Sin embargo, los linfocitos T<sub>FH</sub> son un subconjunto de CD4<sup>+</sup> y se encuentran en estado de activación en los centros germinales, son más susceptibles en la infección por VIH, limitando su función en la respuesta inmunitaria y la producción de anticuerpos por parte de las células B, en más del 90 % de los pacientes (Brenna & McMichael, 2022).

El VIH logra evadir la respuesta inmune contra anticuerpos no solo por las mutaciones de la envoltura para la generación de nuevos anticuerpos, sino también por la baja cantidad de moléculas de la envoltura que presenta en la superficie viral, lo que conlleva a defectos en la avidéz y solo se puede unir con anticuerpos monómeros de baja afinidad (Brenna & McMichael, 2022).

### **1.2.3. Reservorios del VIH**

#### *1.2.3.1. Reservorios celulares*

En la infección por VIH, el virus ocupa la maquinaria celular para replicarse y tiene la habilidad de integrar su genoma viral en el ADN celular, lo que genera la formación de reservorios celulares, que son de importancia en la infección por VIH (Deeks et al., 2015). La principal célula reservorio son los linfocitos T CD4<sup>+</sup> de memoria, pero no son los únicos, los macrófagos mononucleares, células dendríticas, células progenitoras hematopoyéticas, astrocitos, células de la glía e incluso en células epiteliales se ha detectado material genético viral, por lo cual, se consideran como reservorios celulares (Chen et al., 2022). En

el presente trabajo solo se comentarán los reservorios de mayor importancia y células del sistema inmunológico:

#### 1.2.3.1.1 Células T CD4<sup>+</sup>

La principal célula diana del VIH son los linfocitos T CD4<sup>+</sup> de memoria, durante la etapa temprana de la infección (Chen et al., 2022). Generan la destrucción de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y en consecuencia se produce un estado de inmunosupresión progresiva. Por lo cual, las personas infectadas por VIH son más susceptible a padecer infecciones de microorganismos oportunistas (Melo et al., 2018).

El VIH evade la inmunidad del huésped después de la infección con el establecimiento de reservorios, los linfocitos T CD4<sup>+</sup> de memoria después de la replicación viral portan al provirus latente integrado al ADN del huésped (Chen et al., 2022).

Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> de memoria en reposo ( $T_{RM}$ ) pueden dividirse en diferentes subtipos: los linfocitos T primitivos ( $T_N$ ) y los linfocitos T de memoria ( $T_M$ ); los linfocitos  $T_M$  se dividen en células T de memoria central ( $T_{MC}$ ), células T de memoria de transición ( $T_{TM}$ ), células T de memoria efectoras ( $T_{EM}$ ) y células T de memoria de células madre ( $T_{SCM}$ ), en todas estas células se ha detectado ADN viral (Chen et al., 2022).

La latencia del VIH ocurre por infección directa a los linfocitos  $T_{RM}$ , debido a que los factores de transcripción inversa de origen viral, Tat y Nev, inducen la activación celular para que el genoma viral se integre al genoma celular. El efecto de las quimiocinas CCL19, CCL21 y las citoquinas IL-4 e IL-7 promueven la infección directa en los linfocitos  $T_{RM}$ , las cuales tienen mayor resistencia a la infección viral que los linfocitos T CD4<sup>+</sup> activados (Chen et al., 2022).

Por otra parte, los linfocitos  $T_{SCM}$  expresan CCR5 y CXCR4, tienen una vida media muy larga y se consideran los reservorios más estables. Los factores de transcripción en los linfocitos  $T_{EM}$ ,  $T_{TM}$  y  $T_{MC}$  tienen mayor actividad, lo que conlleva la formación de reservorios. Así mismo, los linfocitos  $T_N$  pueden poseer ADN viral, se ha demostrado que se puede revertir la latencia con fármacos en este tipo celular, sin embargo, si existe fallo o interrupción en el tratamiento, estas se consideran una fuente significativa del virus (Chen et al., 2022).

#### 1.2.3.1.2 Macrófagos mononucleares

Los macrófagos mononucleares se consideran importantes reservorios del VIH, son objetivos tempranos en la infección por VIH, debido a que los macrófagos expresan el correceptor CXCR4 (Chen et al., 2022) y CCR5, esto genera que sean susceptibles a la infección por VIH (Abbas et al, 2018). Los macrófagos tienen una larga vida, se encuentran distribuidos en todo el cuerpo y son más resistente a procesos de apoptosis inducidos por VIH, dichas características permiten que los macrófagos sean una célula importante en el establecimiento de los reservorios del VIH (Chen et al., 2022).

Según estudios, los virus VIH aislados de macrófagos mononucleares tienen la capacidad de infectar linfocitos T CD4<sup>+</sup> activados, indicando que en un periodo de interrupción de tratamientos los virus en estas células pueden volver a infectar a otro tipo de células y establecer nuevamente la infección (Chen et al., 2022). También, se pueden infectar a partir de fagocitosis de células infectadas por el virus o por endocitosis mediada por viriones. La función de los macrófagos se ve alterada tanto en la presentación de antígenos e incluso la secreción de citoquinas (Abbas et al, 2018).

#### 1.2.3.1.3 Células dendríticas

Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos, captan antígenos del VIH, transfieren la información a los linfocitos T CD4<sup>+</sup> para efectuar una respuesta inmune contra el virus. Sin embargo, según estudios se ha detectado niveles bajos de pre-VIH en las células dendríticas, indicando que pueden ser un reservorio del VIH, se dividen en células dendríticas mieloides y células dendríticas plasmacitoides, las cuales tienen diferente susceptibilidad a la infección por VIH (Chen et al., 2022).

#### 1.2.3.1.4 Células dendríticas foliculares (FDC)

Las FDC en los centros germinales de los ganglios linfáticos captan antígenos del VIH y tienen un papel en la inmunopatogenesis de la enfermedad, debido a que son un reservorio que pueden infectar macrófagos y células T CD4<sup>+</sup> que se encuentren en el ganglio linfático y también porque sus funciones inmunitarias se encuentran alteradas (Abbas et al, 2018). Durante ART, las FDC captan al virus como un inmunocomplejo altamente infeccioso (Chen et al., 2022).

### 1.2.3.2. Reservorios tisulares

En la transmisión del VIH a un nuevo hospedero, se diseminan las partículas virales a los ganglios linfáticos y a torrente sanguíneo en un periodo aproximado de 2 semanas. Durante este proceso, el VIH se establece en reservorios tisulares en todo el cuerpo (Chaillon et al., 2020). Los reservorios del VIH pueden promover la inmunopatología de la infección y aumentan el riesgo de morbilidad no relacionada con el SIDA (Wong & Yukl, 2016).

Los reservorios tisulares del VIH son: ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, timo, hígado, intestino, sistema nervioso, pulmón, riñón, aparato reproductor masculino y femenino, piel e incluso tejido adiposo. La retención de células infectadas en una amplia variedad de tejidos humanos, con características virales y celulares diferentes (Wong & Yukl, 2016), incluso en pacientes que han recibido ART son uno de los principales retos para el desarrollo de tratamientos efectivos contra el VIH (Chaillon et al., 2020). En el presente trabajo, solo se comentará sobre el tracto gastrointestinal debido a la relevancia con el tema de investigación

#### 1.2.3.2.1 Tracto gastrointestinal

El intestino es uno de los órganos con mayor cantidad de células infectadas, se compone de un 85% de tejido linfoide y se encuentran alrededor del 90% de los linfocitos del ser humano. El reservorio celular son los linfocitos T CD4<sup>+</sup> de la mucosa intestinal, se calcula que existen  $1,2 \times 10^9$  linfocitos T CD4<sup>+</sup> infectadas en pacientes VIH positivos, lo cual corresponde a un 83-95% de todas las células infectadas por el VIH en el cuerpo (Wong & Yukl, 2016). Por ende, hay una mayor replicación viral en los linfocitos T CD4<sup>+</sup> de la mucosa gastrointestinal en comparación con las de sangre periférica (Asowata et al., 2021). Se ha detectado ADN o ARN viral en linfocitos T CD4<sup>+</sup> intestinales y macrófagos duodenales, se considera que el intestino es el principal reservorio en la infección por VIH (Wong & Yukl, 2016).

### 1.2.4. Afectación a nivel gastrointestinal

Las alteraciones en el tracto gastrointestinal asociadas al VIH se caracterizan por una mayor replicación viral en linfocitos T CD4<sup>+</sup>, con reducción rápida de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>

después de la infección. En el intestino existe una mayor cantidad de linfocitos T CD4<sup>+</sup> activados y reservorios de VIH residentes en tejidos que cualquier otro tejido humano (Asowata et al., 2021).

El estado inflamatorio, el daño intestinal y la translocación microbiana aumentan la activación inmunitaria crónica y la progresión de la enfermedad. Uno de los mayores problemas en las investigaciones de la inmunopatología intestinal relacionada al VIH es que se han realizado en poblaciones específicas, no tomando en cuenta que existen factores genéticos, de la dieta, microbioma y comorbilidad que influyen en el estado inmune y la integridad de la mucosa intestinal entre diferentes poblaciones (Asowata et al., 2021).

El agotamiento irreversible de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> asociadas con el VIH es mayor en el intestino delgado que en el intestino grueso e incluso en sangre periférica, los cuales no se han logrado reconstituir con transfusiones de plasma y supresión viral por ART a largo plazo (Asowata et al., 2021).

Sin embargo, la activación inmune sistémica de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> no se relaciona directamente con la permeabilidad intestinal, sino más bien con el agotamiento de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> gastrointestinales, aunque pueden existir factores que influyen a la activación crónica del sistema inmune como el daño persistente del tracto gastrointestinal y la translocación microbiana (Asowata et al., 2021).

#### **1.2.5. Microbiota intestinal**

Son microorganismos, principalmente bacterias, no patógenas que habitan en el cuerpo humano estableciendo relaciones simbióticas con el ambiente donde se encuentran, como es el caso de la microbiota intestinal (Crakes & Jiang, 2019).

Los microorganismos comensales que se encuentran en el intestino ayudan en el metabolismo de nutrientes, metabolismo de fármacos, prevención de colonización de microorganismos patógenos y en la función de barrera intestinal (Jandhyala, 2015). Por lo cual, el sistema inmunitario ha coevolucionado en conjunto con la microbiota (Jandhyala, 2015). Por tal motivo, el tracto gastrointestinal es un sitio inmunológico de suma importancia que equilibra la tolerancia y la actividad contra antígenos dañinos (Crakes & Jiang, 2019).



### 1.2.5.1. Composición de la microbiota intestinal normal

El microbioma bacteriano intestinal humano consta principalmente de los Filos: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacterias, Proteobacterias (Liu et al., 2017), Fusobacteria y Verrucomicrobia, (Figura 3) de los cuales el 90% de la microbiota intestinal corresponde a los filos Firmicutes y Bacteroidetes (Rinninella et al., 2019).

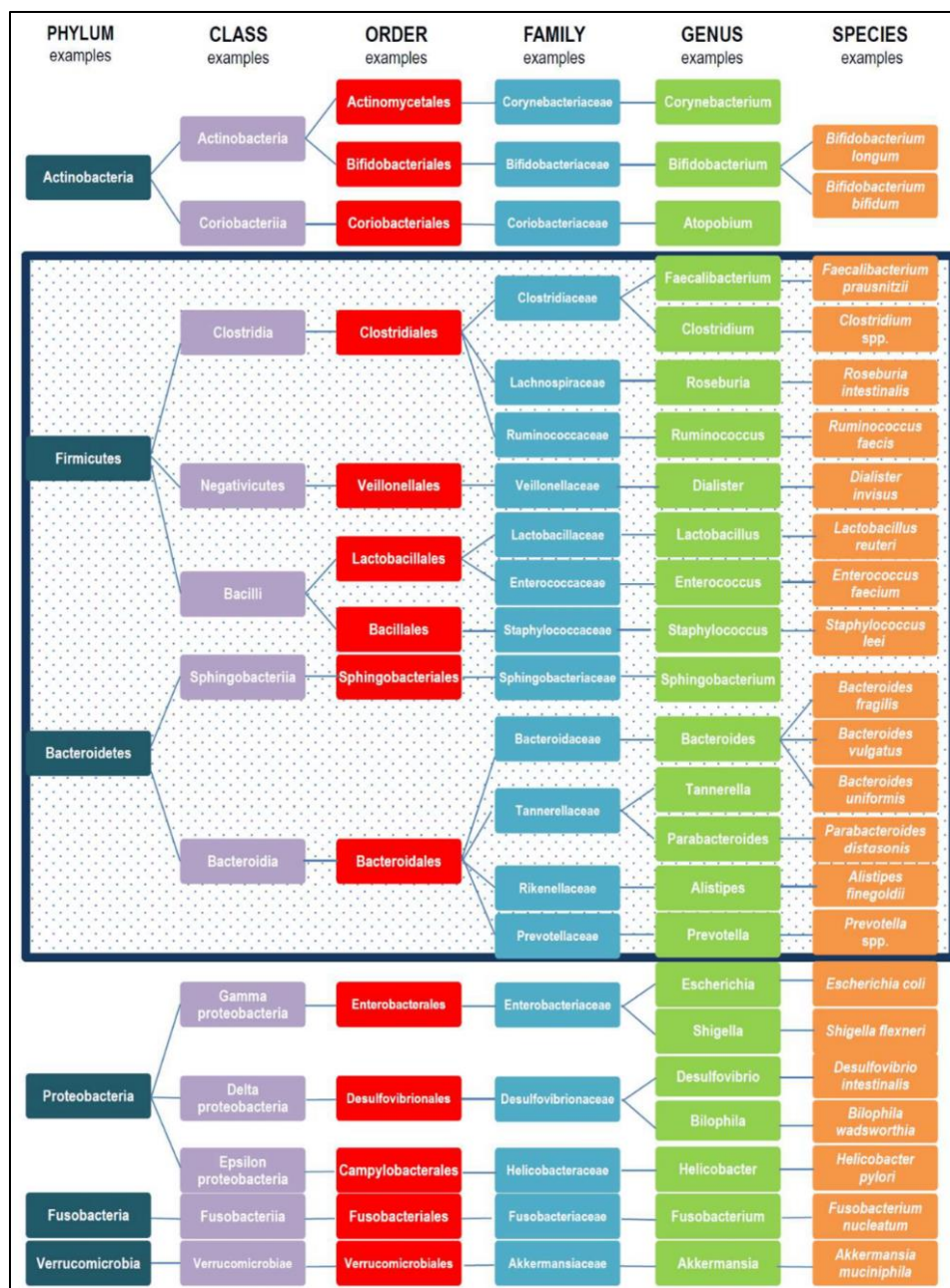


Figura 3. Filos bacterianos de la microbiota intestinal normal (Rinninella et al., 2019)



La composición de la microbiota intestinal es diferente entre individuos, sin embargo, existen patrones que se repiten y se definen como enterotipos, la clasificación de los enterotipos (I, II y III) se basa en el grupo de bacteria dominantes, sin embargo, cada enterotipo se compone de diferentes géneros de bacterias (Álvarez et al., 2021). A su vez, se reagrupan por funciones, clasificándose como enterotipos funcionales, permanecen estables desde la edad adulta y pueden restaurarse si se modifican, cada clasificación funcional dependerá de la manera de generar energía a partir de sustratos fermentables disponibles en el tracto gastrointestinal (Rinninella et al., 2019).

Tabla 1. Clasificación de los enterotipos de la microbiota intestinal según la generación de energía (Elaboración propia, 2023).

<b>Enterotipo</b>	<b>Bacteria predominante</b>	<b>Generación de energía</b>
<i>I</i>	<i>Bacteroides</i>	Carbohidratos utilizando la glucólisis y la vía de las pentosas fosfatos
<i>II</i>	<i>Prevotella</i>	Degradación de mucina, es una glicoproteína de la capa mucosa intestinal
<i>III</i>	<i>Ruminococcus</i> <i>Bifidobacterium</i>	

**Nota:** Información obtenida de (Álvarez et al., 2021) y (Rinninella et al., 2019)

Por otra parte, en las investigaciones de la composición de la microbiota intestinal, existe un término conocido como diversidad  $\alpha$ , el cual corresponde al número de diferentes especies en una muestra y la uniformidad de su distribución, es un índice que mide la diversidad o riqueza de la comunidad bacteriana. Mientras que la diversidad  $\beta$  se refiere a la composición bacteriana de la microbiota intestinal (Rinninella et al., 2019).

#### 1.2.5.2. Funciones de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal tiene un papel funcional importante en el mantenimiento del ambiente del intestino, debido a que se establece una relación simbiótica con la mucosa

intestinal (Jandhyala, 2015). Algunas de las funciones más importantes de la microbiota intestinal son:

#### 1.2.5.2.1 Metabolismo de nutrientes

La microbiota intestinal tiene la capacidad de fermentar carbohidratos complejos o no digeribles para la síntesis de ácidos grasos de cadena corta, los cuales se absorben por las células epiteliales del intestino y participan en procesos celulares como la expresión genética, diferenciación celular, proliferación e incluso apoptosis (Thursby & Juge, 2017), el grupo de microorganismos con esta función son *Bacteroides* spp., *Roseburia* spp., *Bifidobacterium* spp., *Fecalibacterium* spp. y Enterobacterias (Jandhyala, 2015).

Además, tienen la capacidad de sintetizar *de novo* vitaminas esenciales, que el ser humano no puede producir, como vitamina B12 por bacterias del género *Lactobacillus* sp., ácido fólico por *Bifidobacterium* spp., vitamina K, riboflavina, entre otras (Thursby & Juge, 2017).

#### 1.2.5.2.2 Protección antimicrobiana

En el intestino delgado las proteínas antimicrobianas permiten la síntesis de catelicidas, lectinas de tipo C y prodefensinas al ser reconocidas por PRR para la defensa contra microorganismos patógenos. Los principales microorganismos con esta función son *Bacteroides thetaiotaomicron* y *Lactobacillus innocua*. Así mismo, las bacterias del género *Lactobacillus* sp. tienen la capacidad de secretar ácido láctico, el cual aumenta la actividad antimicrobiana del huésped. Otro tipo de mecanismo es la inducción de secreción de inmunoglobulinas, principalmente las bacterias Gram negativas de la microbiota intestinal, como *Bacteroides*, tienen la capacidad de activar células dendríticas intestinales que inducen la secreción de IgA secretoria. Por el contrario, el intestino grueso posee una capa mucosa para mantener a los microorganismos lejos del contacto epitelial, se compone de glicoproteínas de mucina secretadas por las células caliciformes (Jandhyala, 2015).

#### 1.2.5.2.3 Modulación del sistema inmunitario

La microbiota intestinal contribuye en el desarrollo del sistema inmunitario, debido a que se relacionan en el desarrollo de las placas de Peyer y folículos linfoides con gran cantidad de células B (Jandhyala, 2015).

Los PRR se asocian con el desarrollo y mantenimiento del sistema inmunitario, como los receptores tipo Toll o Nod, son capaces de reconocer moléculas microbianas de la microbiota intestinal y desencadenan vías de señalización para distinguir entre bacterias comensales y patógenas, cooperan con trastornos inflamatorios intestinales y aumentan el número de células inmunitarias para efectuar respuestas (Thursby & Juge, 2017). Este tipo de interacción disminuye la efectividad de una infección de tipo viral (Crakes & Jiang, 2019).

La microbiota se asocia con el desarrollo de células T<sub>REG</sub>, se han descrito dos tipos de mecanismos: (1) la interacción entre el polisacárido A de *Bacillus fragilis* y el TLR2 inducen la diferenciación hacia linfocitos T<sub>REG</sub> y (2) por los ácidos grasos de cadena corta que activan los receptores de células epiteliales intestinales, lo que genera cambios epigenéticos que regulan a los linfocitos T<sub>REG</sub> (Jandhyala, 2015).

A su vez, la microbiota intestinal estimula las células dendríticas intestinales que se encuentran en las placas de Peyer para la secreción de TGF- $\beta$ , CXCL13 y proteína activadora de células B (BAFF), por ende, conduce a la producción de IgA y el cambio de clase de inmunoglobulinas (Jandhyala, 2015).

A su vez, se asocian a la diferenciación de las células linfoides innatas (ILC), las cuales son capaces de responder a señales como citoquinas derivadas de otras células y esta diferenciación depende en mayor parte de la composición de la microbiota que de la recombinación somática. Las ILC se dividen en tres categorías (1, 2 y 3), las ILC-3 son las que están más relacionadas con la regulación de la inmunidad intestinal (Jandhyala, 2015).

### 1.2.5.3. Tipos de modulación de la microbiota intestinal

#### 1.2.5.3.1 Uso de antibióticos

Los antibióticos de amplio espectro pueden agotar eficientemente la microbiota intestinal, e incluso afectan la capacidad de resistir infecciones, la función del sistema inmunológico y la capacidad de digerir ciertos tipos de alimentos (Zhuang et al., 2019).

La exposición a antibióticos que se dirigen a bacterias Gram negativas impactan en las vías de señalización de receptores TLR-4 y NOD1, mientras que las bacterias Gram positivas

impactan en TLR-2 y NOD2 (Peterson et al., 2015). La microbiota intestinal disminuye con la acción de los antibióticos causando una serie de consecuencias como la reducción de producción de vitaminas, disminución en la absorción de nutrientes y aumento del riesgo de enfermedades como diabetes, asma, obesidad e infecciones (Zhuang et al., 2019).

#### 1.2.5.3.2 Modificación por dieta alimenticia

Los nutrientes ejercen efecto sobre patrones de colonización de microorganismos intestinales, principalmente en el periodo de lactancia y el principal cambio en la microbiota intestinal es por la introducción de alimentos sólidos (Zhuang et al., 2019). Según Peterson, la microbiota intestinal se puede reconocer como un “órgano” metabólicamente adaptable y un factor de suma importancia que influye es la dieta (Peterson et al., 2015).

La modificación de la dieta tiene como objetivo revertir la inflamación sistémica cambiando la microbiota intestinal, la cual va a producir metabolitos antiinflamatorios. En estudios, se ha visto que se pueden regular marcadores inflamatorios e incluso inducir la remisión clínica en ciertas patologías (Zhuang et al., 2019).

#### 1.2.5.3.3 Probióticos

La forma más común de influir en el desarrollo y mantenimiento de microbiota intestinal, principalmente en etapas primarias de la vida, es con la administración oral de probióticos. Los probióticos son microorganismos vivos que confieren un efecto beneficioso sobre la salud del ser humano cuando se consumen en cantidades adecuadas y fortalecen la barrera epitelial intestinal a través de la adherencia competitiva a la mucosa, respuesta de IgA en mucosas, secreción de sustancias antimicrobianas, la regulación de respuestas proinflamatorias y la secreción de citoquinas antiinflamatorias (Zhuang et al., 2019).

En investigaciones se ha relacionado la protección de los probióticos en la progresión de enfermedades y trastornos, como alergias, infecciones gastrointestinales, obesidad e infecciones de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, no son eficaces para modular la composición de la microbiota intestinal (Zhuang et al., 2019).

#### 1.2.5.3.4 Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (FMT) es un proceso de transfusión de suspensión fecal de un donante sano al tracto gastrointestinal de un paciente con la finalidad de restaurar la diversidad y función normal de la microbiota intestinal (Peterson et al., 2015).

Se ha demostrado que es capaz de reconstituir la población de microorganismos con funciones beneficiosas (Zhuang et al., 2019), este tipo de técnica de modulación de la microbiota intestinal se ha realizado para diversas patologías como infecciones recurrentes por *Clostridium difficile*, en las cuales hay una tasa de éxito del 90% (Peterson et al., 2015).

Sin embargo, la composición microbiana del FMT no ha sido definida completamente, por lo cual se debe investigar el perfil funcional adecuado y determinar el rango de la microbiota saludable para evaluar la composición óptima frente a diferentes enfermedades (Zhuang et al., 2019).

Por otra parte, es fundamental evaluar las muestras del donante y poseer un control periódico para garantizar la seguridad del producto (Halaweish et al., 2022). Esta técnica se puede realizar por colonoscopia, sondas nasogástricas o naso duodenales o cápsulas orales (Zhuang et al., 2019), actualmente, el principal método es por cápsulas orales, debido la seguridad y disponibilidad (Halaweish et al., 2022).

El método de preparación de las cápsulas orales se basa primero en la homogeneización del material donante en solución salina con ciclos de centrifugación, posterior se modifica la muestra con un agente lipoprotector, como el glicerol al 10%, trehalosa al 5%, con el fin de ser almacenada en temperaturas de congelación y por último se liofiliza la muestra y se encapsulan (Figura 4). Las cápsulas deben ser compuestas de materiales resistente a los ácidos (Halaweish et al., 2022; Zain et al., 2022). El procedimiento de preparación se observa en el siguiente diagrama:

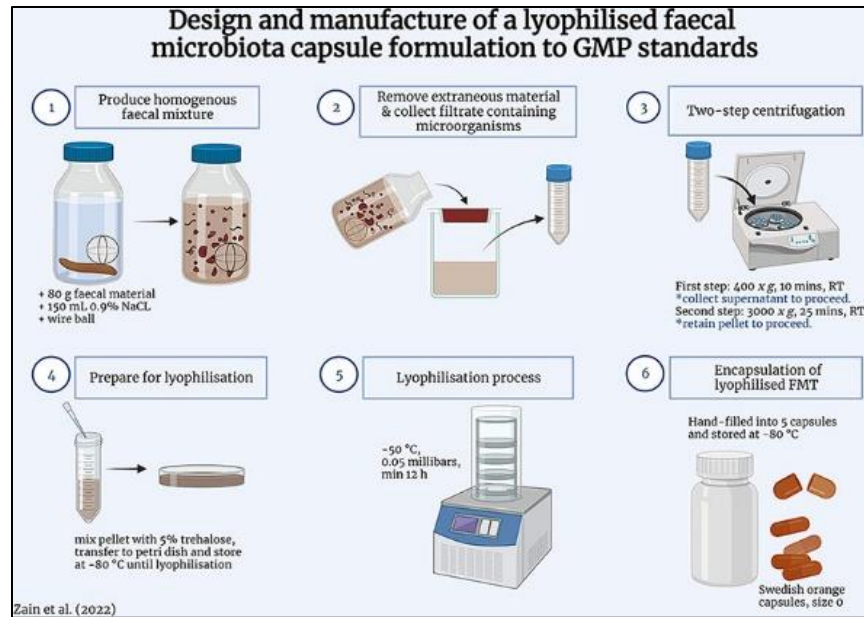


Figura 4. Procedimiento de preparación de cápsulas de microbiota fecal (Zain et al., 2022)

## **CAPÍTULO 2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

## **2.1. OBJETIVOS**

### **2.1.1. Objetivo general**

Determinar el estado actual del conocimiento con respecto a si las terapias de modulación de microbiota intestinal son eficaces en la restauración inmunológica en conjunto con terapias anti-retrovirales en pacientes con VIH.

### **2.1.2. Objetivos específicos**

Caracterizar y comparar la composición de la microbiota intestinal en pacientes con VIH

Describir las terapias de modulación de la microbiota intestinal que generan un estado de recuperación de la respuesta inmunológica en pacientes con VIH.

Analizar el efecto de las terapias de modulación de la microbiota intestinal en relación con su influencia en la respuesta inmunológica de pacientes con VIH que reciben terapias anti-retrovirales.



### **CAPÍTULO 3. MARCO METODOLÓGICO**

### 3.1. MARCO METODOLÓGICO

#### 3.1.1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura

#### 3.1.2. Población de estudio

El tipo de población de estudio de esta investigación serán artículos de revistas científicas con contenido relacionado a los ejes temáticos de la investigación, publicadas en los últimos 10 años, se incluirá el periodo del 2012 al 2022.

##### 3.1.2.1. Ejes temáticos de investigación

La investigación se realizará en base a tres ejes temáticos, los cuales son:

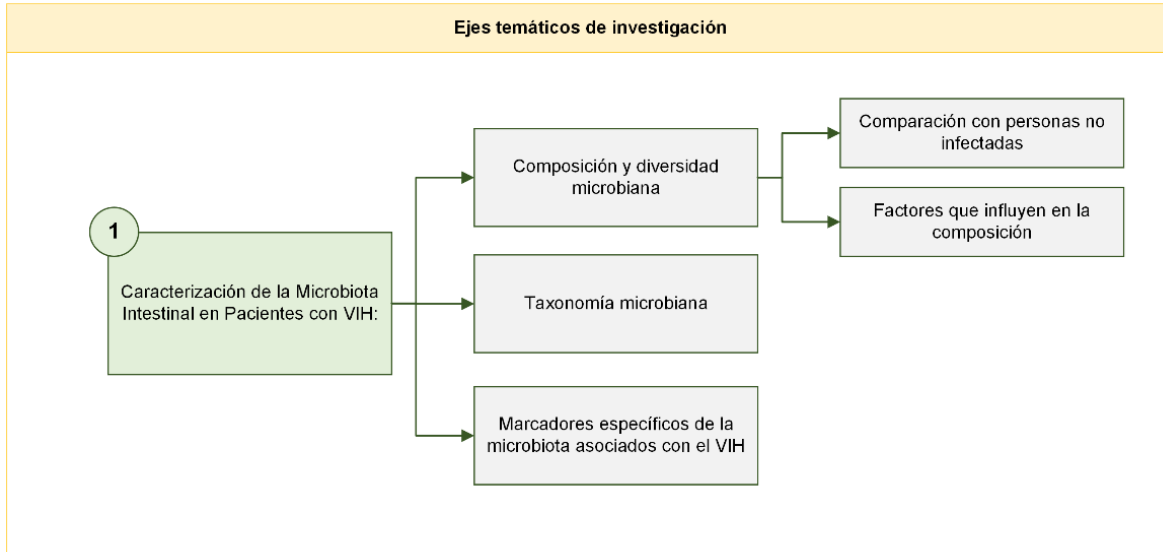


Figura 5. Ejes temáticos y sus respectivas variables de la investigación (Elaboración propia, 2022)

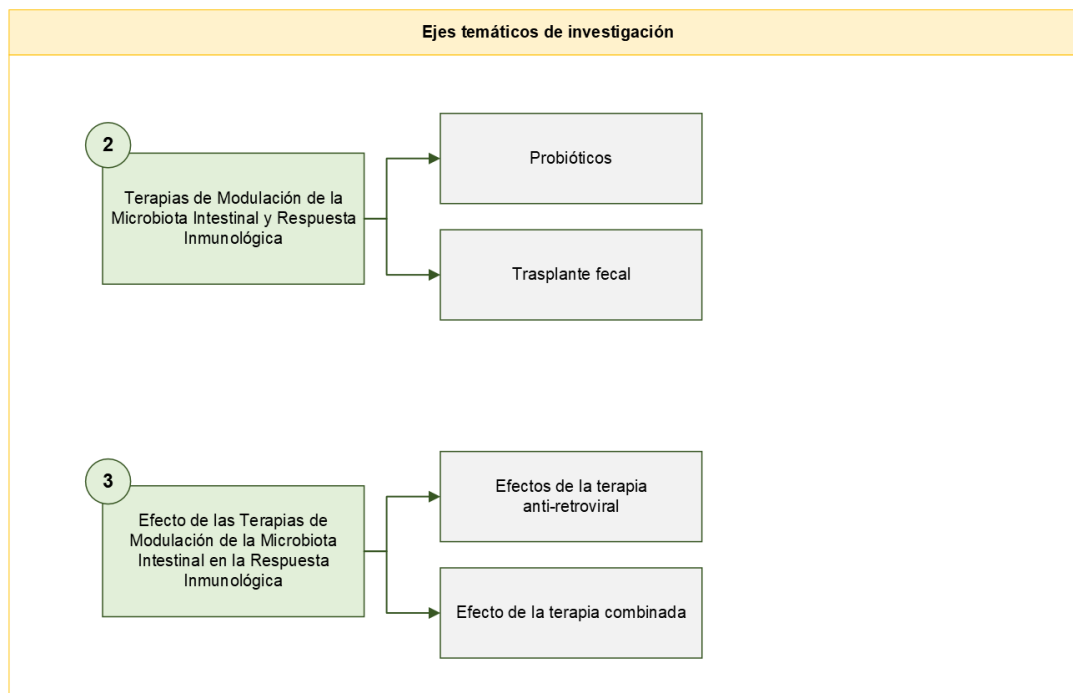


Figura 6. Continuación de los ejes temáticos y sus respectivas variables de la investigación  
(Elaboración propia, 2022)

### 3.1.2.2. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para los artículos que se seleccionarán como parte de la presente investigación de tipo revisión sistemática serán:

Tipo de artículo: Publicados en revistas indexadas, pueden ser estudios clínicos, meta análisis, revisiones sistemáticas, revisiones de la literatura, libros de texto, e incluso pueden ser tesis de posgrado o doctorales.

Año de publicación: Se incluirán artículos de los últimos 10 años, por lo cual el periodo de publicación de los artículos será del 2012 al 2022.

Idioma: Artículos científicos en idiomas español e inglés

### 3.1.2.3. Criterios de exclusión

Los criterios que excluirán a los artículos a ser parte de la presente investigación serán:

Tipo de artículo: Artículos que resúmenes de congresos, cartas al editor y artículos que todavía no se han publicado en las revistas. Así como artículos duplicados.

Exposición de interés: Presencia de comorbilidades que generen estado de inmunodeficiencia o coinfecciones con otros microorganismos no relacionados al virus del VIH.

Participantes: Se excluirán estudios realizados en líneas celulares o modelos animales.

Resultados informados: Se excluirán aquellos estudios que no presenta coherencia entre los resultados, cuadros o gráficos con las conclusiones y discusión. En el caso de la variable “Terapias de modulación”, se excluirán aquellos artículos que no presenten interpretación de resultados con herramientas o parámetros bioestadísticos.

#### 3.1.2.4. Determinación de la cantidad poblacional

Se realizó una búsqueda con palabras claves en la base de datos electrónicas PubMed para determinar la cantidad de muestra poblacional existente, aplicando el filtro de fecha por un periodo del 2012 al 2022, el filtro de disponibilidad del texto por texto completo y el filtro de tipo de artículo por ensayo clínico, meta análisis, ensayo controlado aleatorizado, revisión y revisión sistemática. Se puede observar en el siguiente cuadro:

Tabla 2. Determinación de la población de estudio para la revisión bibliográfica según los ejes temáticos de la investigación (Elaboración propia, 2022).

<b>Eje Temático</b>	<b>Variable</b>	<b>Palabra Clave</b>	<b>Resultado</b>
<i>Caracterización de la Microbiota Intestinal en Pacientes con VIH</i>	Composición y diversidad microbiana	<i>“HIV microbiome composition”</i>	91
	Taxonomía microbiana	<i>“HIV gut microbiota taxonomy”</i>	11

	Marcadores específicos de la microbiota asociados con el VIH	<i>“Microbiota markers HIV infection”</i>	37
<i>Terapias de Modulación de la Microbiota Intestinal y Respuesta Inmunológica</i>	Probióticos como terapia de modulación	<i>“Probiotic HIV gut microbiome”</i>	31
	Trasplante fecal como terapia de modulación	<i>“Fecal transplant HIV”</i>	3
<i>Efecto de las Terapias de Modulación de la Microbiota Intestinal en la Respuesta Inmunológica</i>	Efecto de la terapia anti-retroviral	<i>“HIV ART microbiota modulation”</i>	9
	Efectos combinados de las terapias en la respuesta inmunológica	<i>“Immunological effects microbiota modulation HIV treatment”</i>	6

### 3.1.2.5. Operacionalización de variables

Con la finalidad de conceptualizar las variables y establecer las dimensiones e indicadores de cada una, se realizó el cuadro de operacionalización de las variables.

Tabla 3. Operacionalización de variables (Elaboración propia, 2022).

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicadores</b>
<b>Caracterización de la Microbiota Intestinal en Pacientes con VIH</b>				
<i>Composición y diversidad microbiana</i>	Evaluación de los tipos y abundancia relativa de la	Composición (tipos) y diversidad microbiana	Recopilación de datos en estudios de microbioma	Al menos 20 artículos

	microbiota intestinal de pacientes con VIH.	(amplitud de especies).	de pacientes con VIH.	
<i>Taxonomía microbiana</i>	Clasificación y nomenclatura de los microorganismos detectados en la microbiota intestinal de pacientes con VIH.	Clasificación taxonómica de la microbiota intestinal	Identificación y categorización taxonómica de microorganismos.	Al menos 2 artículos
<i>Marcadores específicos de la microbiota asociados con el VIH</i>	Microorganismos o factores asociados relacionados con la disbiosis intestinal durante la infección por VIH.	Presencia o ausencia de marcadores específicos.	Identificación de marcadores específicos.	Al menos 8 artículos
<b><i>Terapias de Modulación de la Microbiota Intestinal y Respuesta Inmunológica</i></b>				
<i>Probióticos como terapia de modulación</i>	Identificación de los principales estudios clínicos de administración de probióticos como terapia combinada	Terapias combinadas de probióticos con ART en paciente con VIH	Revisión de estudios clínicos que aplican probióticos como terapia combinada	Al menos 6 artículos

<i>Trasplante fecal (FMT) como terapia de modulación</i>	Identificación de los principales estudios clínicos de administración de FMT como terapia combinada	Terapias combinadas de FMT con ART en paciente con VIH	Revisión de estudios clínicos que aplican FMT como terapia combinada	Al menos 3 artículos
<b><i>Efecto de las Terapias de Modulación de la Microbiota Intestinal en la Respuesta Inmunológica</i></b>				
<i>Efecto de la terapia ART en pacientes con VIH</i>	Evaluación de los efectos de la terapia ART	Cambios en la respuesta inmunológica	Recopilación de datos en estudios de la eficacia del ART en pacientes con VIH	Al menos 2 artículos
<i>Efectos combinados de las terapias en la respuesta inmunológica</i>	Evaluación de las terapias y la influencia en la respuesta inmunológica de pacientes con VIH.	Cambios en la respuesta inmunológica	Comparación de la respuesta inmunológica de pacientes sometidos a ambas terapias.	Al menos 2 artículos

**Nota:** Debido a que el tipo de investigación realizada será una revisión sistemática, la dimensión de cada variable se refiere a artículos científicos publicados que investiguen, presenten datos y describan sobre la variable, según los criterios de inclusión y exclusión. El criterio de selección del indicador para las variables se estableció como un aproximado del 20% del total de la muestra poblacional determinada, debido a los criterios de inclusión y exclusión establecidos en la investigación. Sin embargo, para la variable "Trasplante fecal (FMT) como terapia de modulación" se utilizará el 100% de los artículos relacionados con trasplante de microbiota fecal debido a limitada cantidad de estudios disponibles en esta muestra poblacional.

### **3.1.3. Recolección de datos**

Los artículos científicos y datos que se utilizarán para esta revisión sistemática se obtendrán a partir de bases de datos electrónicas como: PubMed, ScienceDirect y Medline; en un periodo del 2012 al 2022. A su vez se complementará con motores de búsqueda como Google Scholar y el Medical Subject Headings (MeSH)

### **3.1.4. Metodología**

Se realizará una búsqueda bibliográfica estructurada en las bases de datos y con los motores de búsqueda académicos, se emplearán palabras claves para la búsqueda del tema seleccionado en inglés según las Cuadros anteriores.

Se procederá a realizar una lectura crítica del título del artículo y su respectivo resumen con la finalidad de seleccionar las publicaciones adecuadas, aplicando los criterios de selección y exclusión establecidos. Los estudios seleccionados se organizarán y almacenarán por medio del gestor de referencias bibliográficas Zotero.

El flujo de proceso de la metodología se puede observar de la siguiente manera:



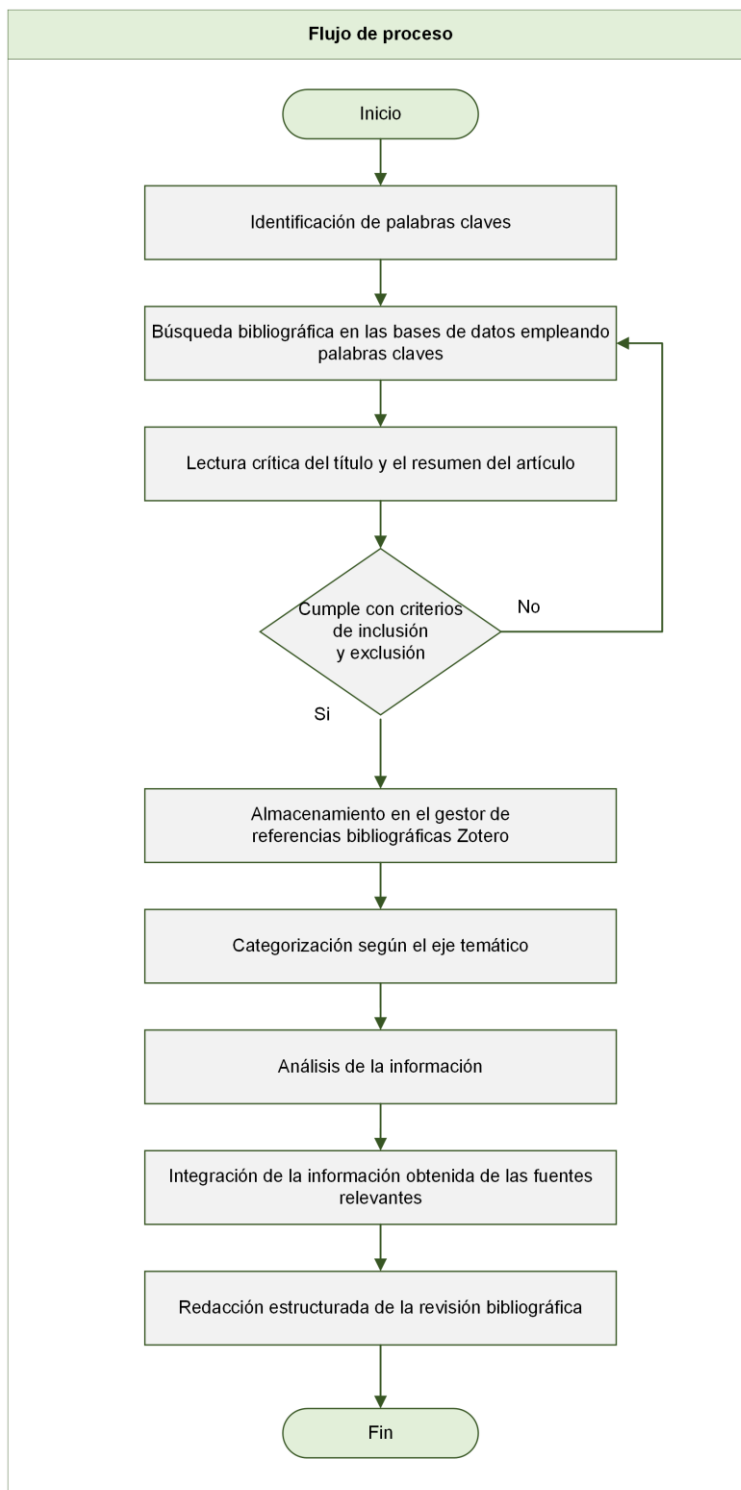


Figura 7. Flujo de proceso de la estrategia metodológica de la obtención de artículos para la revisión sistemática (Elaboración propia, 2022)

### 3.1.5. Análisis de información

Se analizará la información obtenida a partir de los artículos obtenidos, se realizará una síntesis de los aspectos relevantes relacionados con los tres ejes temáticos de la investigación.

### 3.1.6. Cronograma de actividades

Para la planificación de actividades del proyecto de investigación, se utilizó la herramienta *Gantt Chart* (Figura 8). El cronograma está dividido en 6 tipos de actividades por realizar y está programado para llevarse a cabo en los meses de enero a diciembre del 2023.

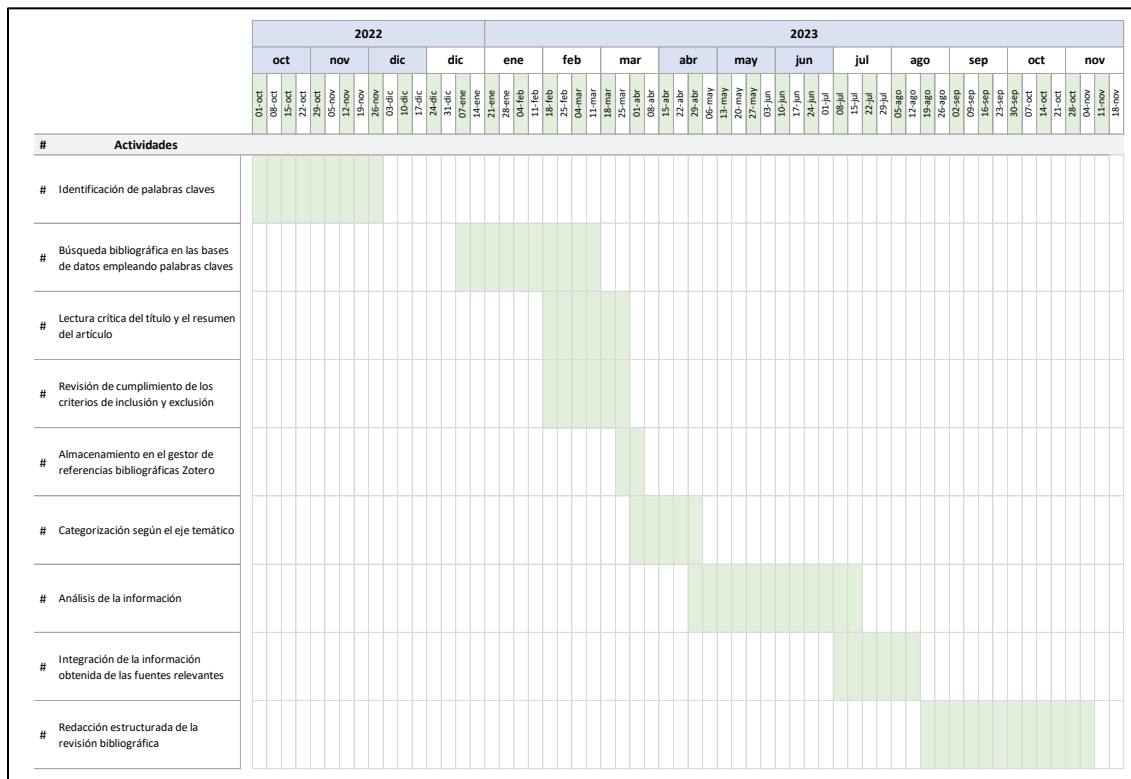


Figura 8. Gantt Chart de las actividades programadas para el proyecto de investigación de enero a diciembre del 2023 (Elaboración propia, 2022)

**CAPÍTULO 4. MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES CON VIH: COMPOSICIÓN,  
FACTORES DE INFLUENCIA Y BIOMARCADORES ASOCIADOS**

## 4.2. COMPOSICIÓN Y DIVERSIDAD MICROBIANA

La composición de la microbiota intestinal es influenciada por diferentes factores, como la edad, dieta, uso de medicamentos como ART e incluso a prácticas sexuales (Bandera et al., 2018). Por lo tanto, en los últimos años se han realizado investigaciones sobre los efectos de la infección por VIH y la asociación de la microbiota con la patogénesis de la infección por VIH, así como la influencia con la transmisión viral y la progresión de la enfermedad (Williams et al., 2016).

### 4.2.1. Comparación de la microbiota intestinal

#### 4.2.1.1. Entre poblaciones con personas no infectadas

El principal cambio taxonómico de la microbiota intestinal en pacientes con VIH (PWH, por sus siglas en inglés *people with HIV*) en comparación con personas no infectadas es la disminución significativa de la diversidad alfa de la microbiota intestinal, indicando que hay una disminución en la variabilidad de los grupos bacterianos (Dubourg et al., 2017).

La microbiota intestinal de PWH se encuentra en un estado de disbiosis (Dillon & Wilson, 2020). Sin embargo, en la mayoría de los estudios relacionados a la clasificación de la composición bacteriana han demostrado resultados contradictorios (Williams et al., 2016).

Por lo cual se presenta una comparación de los resultados obtenidos en diferentes estudios clínicos que realizaron análisis de la composición de la microbiota intestinal en PWH en comparación con personas no infectadas. La comparación es únicamente por tipo de población según el continente donde se realizó el estudio clínico y la cantidad de géneros bacterianos que se determinaron aumentados o disminuidos (Figura 9 y 10) (Lozupone et al., 2013; Dillon et al., 2014; Nowak et al., 2015; Dubourg et al., 2017; Parbie et al., 2021; Ishizaka et al., 2021).

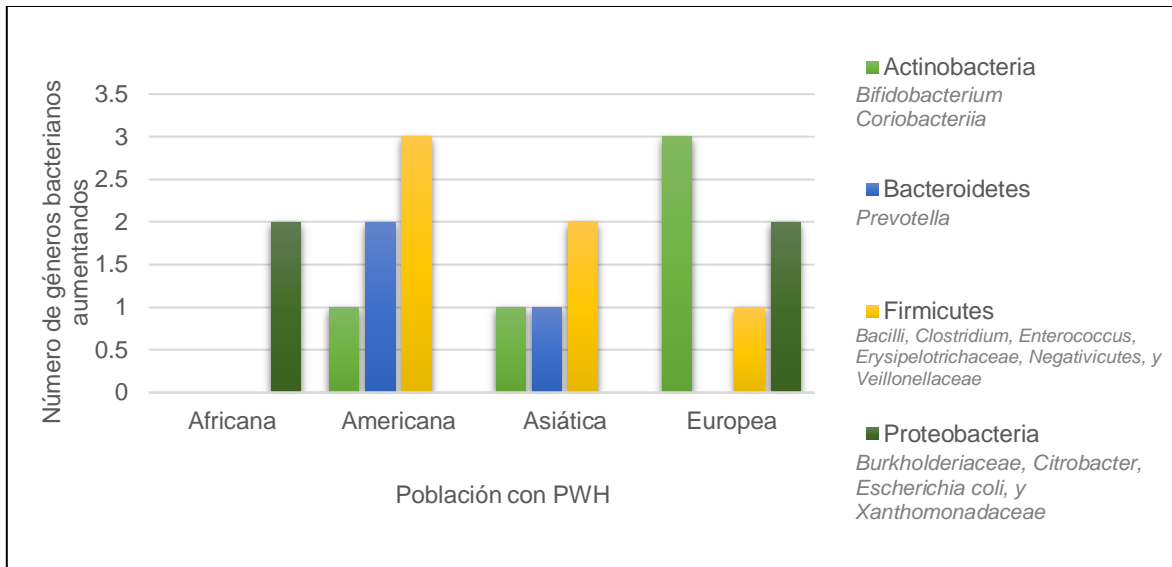


Figura 9. Número de géneros bacterianos de la microbiota intestinal aumentada por filo en personas con VIH de diferentes poblaciones geográficas (Elaboración propia, 2023).

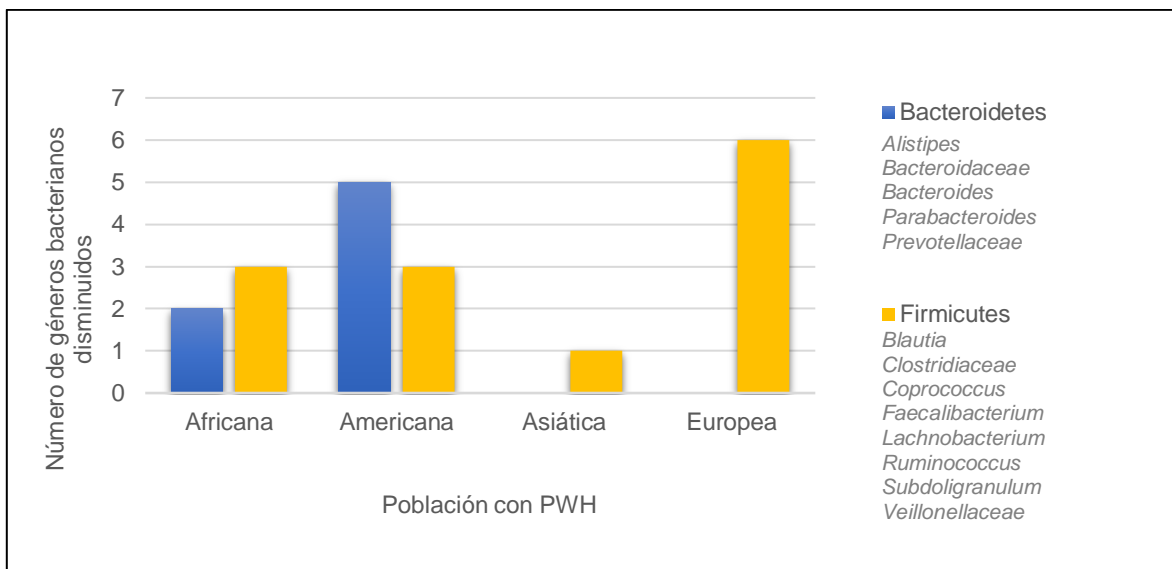


Figura 10. Número de géneros bacterianos de la microbiota intestinal disminuido por filo en personas con VIH de diferentes poblaciones geográficas (Elaboración propia, 2023)

**Nota:** Los datos de composición de la microbiota en las poblaciones se obtuvieron de los siguientes artículos científicos: población americana (Lozupone et al., 2013; Dillon et al., 2014), población

Europea (Nowak et al., 2015; Dubourg et al., 2017), población africana (Parbie et al., 2021) y población asiática (Ishizaka et al., 2021).

A nivel de género o familia bacteriana, se muestra el siguiente cuadro con la microbiota que se encontraron aumentadas o disminuidas en los ensayos clínicos analizados:

Tabla 4. Comparación de la composición de la microbiota intestinal en PWH entre distintas poblaciones (Elaboración propia, 2023)

<b>Población</b>	<b>Microbiota aumentada</b>	<b>Microbiota disminuida</b>
<i>Americana</i> (Lozupone et al., 2013)	<i>Prevotella</i> spp del filo Bacteroidetes Erysipelotrichaceae, Veillonellaceae, Clostridium del filo Firmicutes	<i>Bacteroides</i> , <i>Parabacteroides</i> y <i>Alistipes</i> del filo Bacteroidetes
<i>Americana</i> (Dillon et al., 2014)	Filo Proteobacteria <i>Prevotella</i> spp del filo Bacteroidetes	<i>Ruminococcus</i> , <i>Blautia</i> y <i>Coprococcus</i> de la clase Clostridia, filo Firmicutes <i>Bacteroides</i> y <i>Alistipes</i> del filo Bacteroidetes
<i>Europea</i> (Nowak et al., 2015)	Filo Proteobacteria y Actinobacteria	<i>Lachnobacterium</i> y <i>Faecalibacterium</i> de la clase Clostridia, filo de Firmicutes
<i>Europea</i> (Dubourg et al., 2017)	<i>Escherichia coli</i> y <i>Citrobacter</i> del filo Proteobacteria <i>Enterococcus</i> del filo de Firmicutes <i>Bifidobacterium</i> del filo de Actinobacteria	<i>Subdoligranulum</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Blautia</i> y <i>Faecalibacterium</i> de la clase Clostridia, filo de Firmicutes
<i>Africana</i> (Parbie et al., 2021)	Xanthomonadaceae y Burkholderiaceae e del filo Proteobacteria	Ruminococcaceae, Veillonellaceae, Clostridiaceae del filo de Firmicutes Bacteroidaceae y Prevotellaceae del filo de Bacteroidetes

<p><i>Asiática</i> (<i>Ishizaka et al., 2021</i>)</p>	<p><i>Coriobacteriia</i> del filo Actinobacteria <i>Negativicutes</i> y <i>Bacilli</i> del filo de Firmicutes <i>Prevotella</i> spp del filo Bacteroidetes</p>	<p>Ruminococcaceae del filo de Firmicutes</p>
---	--	---

En diferentes estudios se ha caracterizado la composición de la microbiota intestinal por un aumento del género *Prevotella* y enterobacterias del filo Proteobacteria; con una disminución significativa de Bacteroides y anaerobios obligados (Dillon & Wilson, 2020).

Sin embargo, existen datos científicos indicando la disminución de *Prevotella* en PWH (Parbie et al., 2021) o incluso estar aumentada pero no significativamente en comparación con otros tipos de bacterias (Dubourg et al., 2017).

#### 4.2.2. Factores que influyen en la composición y diversidad

En cuanto a las diferencias observadas en la composición de la microbiota intestinal en PWH se puede deber a diferentes factores, los cuales no fueron previstos en las primeras investigaciones relacionadas.

El primer debate de la composición de la microbiota fue la proporción de *Prevotella* y su asociación con la infección por VIH. Esta fue planteada por Noguera-Julián y colaboradores, en el cual determinan que el aumento de *Prevotella* se atribuye a prácticas sexuales en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y la no asociación entre la infección del VIH con dicho cambio del enterotipo (Noguera-Julian et al., 2016). Mientras que en estudios africanos se ha demostrado que poblaciones rurales poseen altos niveles de *Prevotella* y la asociación se debe a una dieta alta en fibra y carbohidratos (Parbie et al., 2021).

No obstante, existen otros factores que contribuyen con la alteración como los pacientes con ART, estado de viremia e incluso el tipo de restauración inmunológica del paciente. Los cuales se discutirán a continuación:

#### 4.2.2.1. Tratamiento anti-retroviral (ART)

Si bien es cierto el ART puede contribuir con la disbiosis, no se han realizado estudios que investiguen directamente esta interacción (Dillon & Wilson, 2020). De este modo solo se han observado patrones en estudios clínicos que poseían grupos con ART y se sugieren hipótesis sobre su efecto.

Como se mencionó anteriormente, los PWH presentan una disminución de la diversidad alfa de la microbiota intestinal, principalmente en pacientes no tratados (Dubourg et al., 2017) (Nowak et al., 2015).

En el estudio de Lozupone y colaboradores analizaron tres grupos: personas no infectadas, PWH sin tratamiento y PWH con ART; dentro de sus hallazgos se puede observar que los PWH sin tratamiento poseían una disminución significativa de los géneros de *Bacteroides* y *Odoribacter* y los PWH con ART seguían teniendo una prevalencia disminuida en estos géneros (Lozupone et al., 2014).

Siguiendo esta línea, los PWH sin tratamiento poseían niveles aumentados de *Prevotella* y *Eubacterium bifforme* y los PWH con tratamiento presentaban una variación en la abundancia relativa, no obstante, no disminuían en comparación con los niveles de personas no infectadas. El único género bacteriano aumentado en PWH sin tratamiento y disminuido en PWH con ART fue *Peptococcus* (Lozupone et al., 2014). En otra investigación se demostró que el género *Prevotella* se redujo significativamente durante el ART en PWH (Nowak et al., 2015).

#### 4.2.2.2. Nivel de viremia del paciente

Otro factor relevante para considerar es el nivel de copias virales, las cuales pueden tener un impacto en la disbiosis de la microbiota intestinal. Por lo general, los PWH con infección aguda, presentan una depleción selectiva de linfocitos T CD4<sup>+</sup> debido a la replicación activa del VIH, lo cual contribuye con las alteraciones de la microbiota intestinal (Ashuro et al., 2020).

Según estudios, las alteraciones de la microbiota intestinal son de mayor grado en PWH virémicos y menos evidente con viremia indetectable, el tipo de clasificación entre estos dos



grupos se catalogan como PWH con viremia indetectable y PWH con viremia (>200 copias/mL de ARN viral) (Cook et al., 2019).

Por lo cual se muestra una comparación entre PWH con viremia y PWH con viremia indetectable según la cantidad de géneros bacterianos que se determinaron aumentados o disminuidos (Figura 11 y 12).

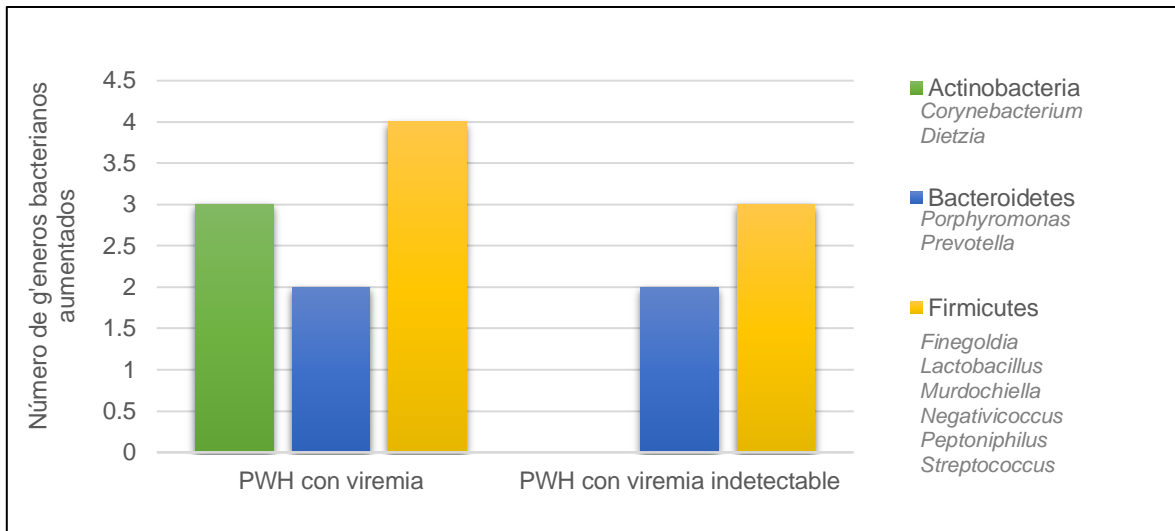


Figura 11. Número de géneros bacterianos aumentados de la microbiota intestinal por filo en personas con VIH asociados a la viremia del paciente (Elaboración propia, 2023). Basado en la información de (Cook et al., 2019; Nowak et al., 2015).

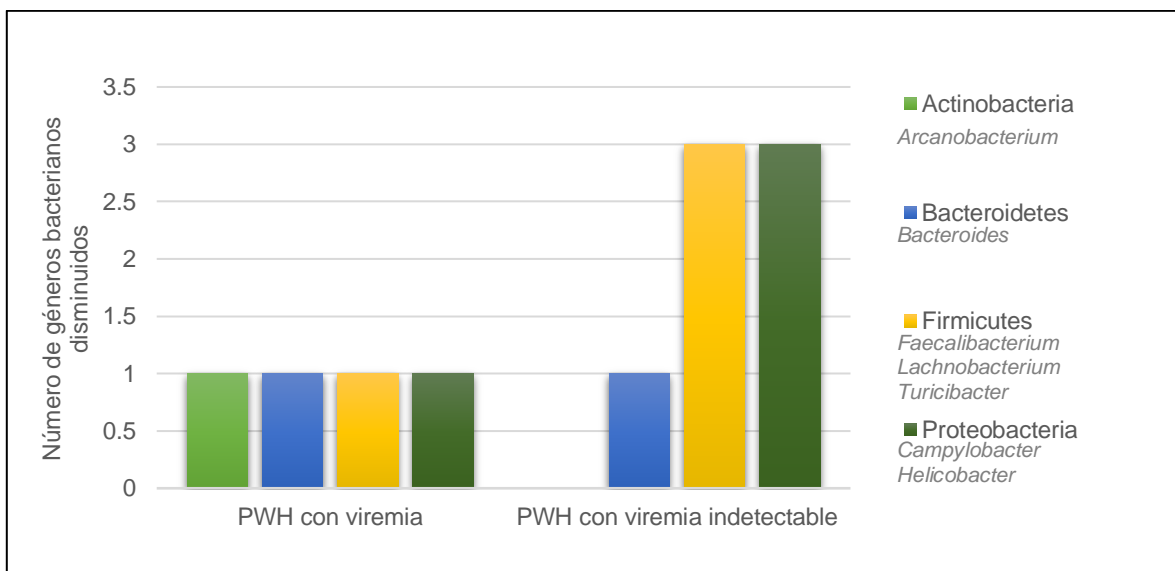


Figura 12. Número de géneros bacterianos disminuidos de la microbiota intestinal por filo en personas con VIH asociados a la viremia del paciente (Elaboración propia, 2023). Basado en la información de (Cook et al., 2019; Nowak et al., 2015).

A nivel de género o familia bacteriana, se muestra el siguiente cuadro con la microbiota que se encontraron aumentadas o disminuidas en los ensayos clínicos analizados:

Tabla 5. Diferencias entre la composición de la microbiota intestinal según la viremia del paciente (Elaboración propia, 2023).

<b>Población</b>		<b>Microbiota aumentada</b>	<b>Microbiota disminuida</b>
(Cook et al., 2019)	PWH con viremia indetectable	<i>Prevotella</i> del filo Bacteroidetes <i>Finegoldia</i> y <i>Streptococcus</i> del filo Firmicutes	<i>Bacteroides</i> del filo Bacteroidetes <i>Campylobacter</i> y <i>Helicobacter</i> del filo Proteobacteria <i>Turicibacter</i> del filo Firmicutes
	PWH con viremia	<i>Corynebacterium</i> , <i>Dietzia</i> del filo Actinobacteria <i>Finegoldia</i> , <i>Murdochiella</i> , <i>Negativicoccus</i> , <i>Peptoniphilus</i> del filo Firmicutes <i>Porphyromonas</i> y <i>Prevotella</i> del filo Bacteroidetes	<i>Arcanobacterium</i> del Filo Actinobacteria <i>Faecalibacterium</i> del filo Firmicutes <i>Bacteroides</i> del filo Bacteroidetes <i>Helicobacter</i> del filo Proteobacteria
(Nowak et al., 2015)	PWH con viremia indetectable	Filo Bacteroidetes <i>Lactobacillus</i> del filo Firmicutes	Filo Proteobacterias <i>Lachnobacterium</i> y <i>Faecalibacterium</i> del filo Firmicutes
	PWH con viremia	Filo Actinobacteria	

#### 4.2.2.3. Restauración de linfocitos T CD4<sup>+</sup> después del inicio de ART

Por lo general, las combinaciones de ART que se administran en PWH logran una reducción de la carga viral y la reconstitución de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, sin embargo, la alteración de la microbiota se correlaciona con la disminución en la cantidad de linfocitos T CD4<sup>+</sup> en conjunto con un aumento de los marcadores de translocación microbiana y activación de monocitos (Kang & Cai, 2019). Por lo cual, los pacientes con menor número de linfocitos T CD4<sup>+</sup> poseen una concentración menor de la diversidad alfa (Dein Terra Mota Ribeiro et al., 2017).

Sin embargo, el grado de recuperación inmunológica varía entre pacientes y estos se clasifican en respondedores inmunológicos (IR) y no respondedores inmunológicos (INR) (Xie et al., 2021). Se aproxima que el 20% de PWH no recuperan los recuentos de células T CD4<sup>+</sup> (Ruiz-Briseño et al., 2020). Las características de cada grupo se observan en la siguiente Cuadro:

Tabla 6. Clasificación de la respuesta inmunitaria en PWH (Elaboración propia, 2023).

<b>Clasificación</b>	<b>Descripción</b>	<b>Recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup></b>
<i>Respondedores Inmunológicos (IR)</i>	Logran normalizar los recuentos de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> después de años de ART	> 500 células/μl
<i>No Respondedores Inmunológicos (INR)</i>	No logran normalizar los recuentos de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> a pesar de la supresión virológica persistente después de años de ART	< 200 células/μl

**Nota:** Información obtenida de (Xie et al., 2021)

La diferencia entre ambos grupos radica en que en los pacientes INR existe una activación inmunitaria crónica sistémica residual, lo cual contribuye con la baja recuperación de

linfocitos T CD4<sup>+</sup> (Lu et al., 2018), se asocia con una mayor translocación microbiana, así como alteraciones en microbiota intestinal (Mónaco et al., 2016).

En un estudio en población asiática, se realizó la comparación entre la composición de la microbiota intestinal en tres grupos: IR, INR y un grupo control. Dentro de sus principales hallazgos fueron: el grupo IR poseen una mayor abundancia de los filos Proteobacteria y Fusobacteria, a nivel de géneros *Lachnoclostridium*, *Megasphaera*, *Escherichia*, *Shigella*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium* y *Ruminococcus gnavus* en comparación con el grupo control (Figura 13) (Xie et al., 2021).

Mientras que el grupo INR poseen una mayor abundancia de los filos Proteobacteria, Fusobacteria, Tenericutes y Saccharibacteria, a nivel de géneros *Parasutterella*, *Megasphaera*, *Fusobacterium* y *Ruminococcus gnavus* en comparación con el grupo control (Xie et al., 2021).

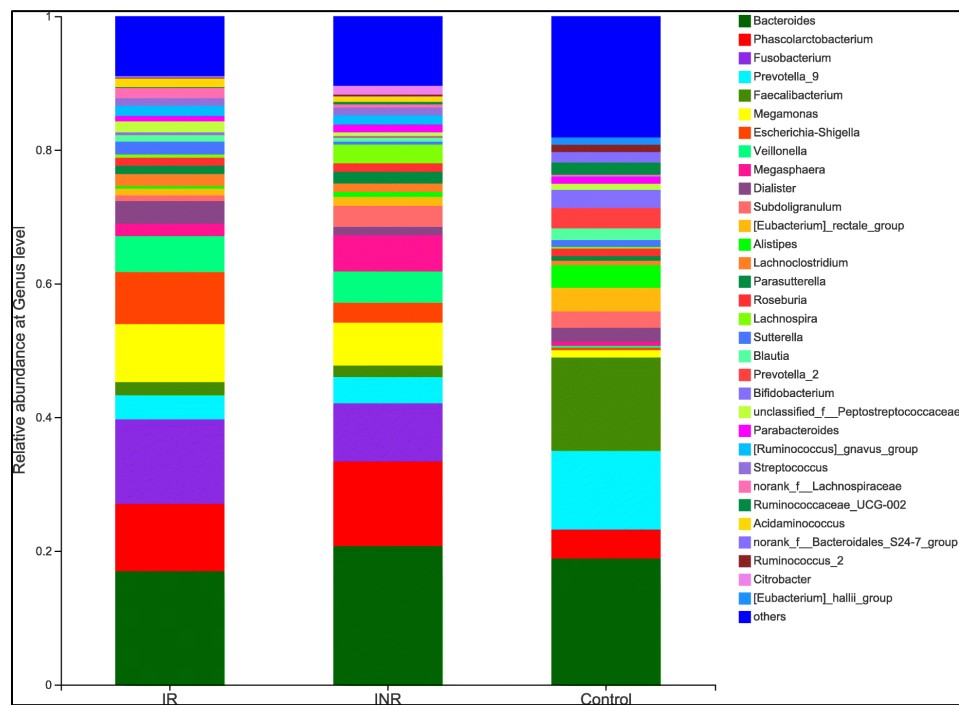


Figura 13. Abundancia relativa de la microbiota fecal en pacientes con VIH y el grupo control de una población asiática (Xie et al., 2021)

Entre el grupo IR y el INR no existe una diferencia significativa a nivel de filo, pero, si existe a nivel de género, en la cual los géneros *Escherichia*, *Shigella* y *Blautia* son más abundantes en IR que en INR. No obstante, la comparación con el grupo de personas no infectadas indica que ninguno de los otros dos grupos logra recuperarse completamente de la disbiosis de la microbiota intestinal (Xie et al., 2021).

La diversidad de la composición microbiana no se logra restaurar en pacientes con ART (Dubourg et al., 2017). Además, en varios estudios, los PWH con ART a largo plazo no poseían una composición de la microbiota intestinal semejante a una persona sana, sugiriendo que dicha alteración contribuye con la patogénesis de la enfermedad (Lozupone et al., 2014).

Esto enfatiza la relación de la diversidad bacteriana con la disfunción inmunitaria, aun cuando el paciente se encuentre en tratamiento independiente del régimen aplicado o se considere como “*respondedor inmune*” cuando logra recuperar los recuentos de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (Dein Terra Mota Ribeiro et al., 2017). Por otra parte, se ha demostrado que la abundancia de *Bacteroides* se asocia con una pobre recuperación de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, mientras que los lactobacilos se asocian con una mejor recuperación de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (Bandera et al., 2018).

### 4.3. FILOS TAXONÓMICOS ASOCIADOS

#### 4.3.1. Impacto de la alteración de filos taxonómicos

##### 4.3.1.1. Filo Firmicutes

La familia Ruminococcaceae de la clase Clostridia desempeña funciones protectoras y disruptivas dentro de la comunidad microbiana intestinal, como la producción de ácidos grasos de cadena corta antiinflamatorios (SCFA) y la degradación del moco del huésped. La presencia de este grupo de bacterias se correlaciona positivamente con los recuentos de linfocitos T CD4<sup>+</sup> vírgenes y negativamente con los linfocitos T CD8<sup>+</sup> CD57<sup>+</sup>, el cual es un marcador de inmunosenescencia en la infección por VIH. Además, el género *Ruminococcus* se asocia con la disminución de linfocitos T CD4<sup>+</sup> en sangre periférica y el aumento de los niveles de sCD14, lo que sugiere un papel protector (Xie et al., 2021).

Por otra parte, el género *Faecalibacterium* de la familia Clostridiaceae es una bacteria con propiedades antiinflamatorias, la presencia de esta bacteria se relaciona con la disminución de marcadores de inflamación y LPS. Mientras que los géneros *Roseburia* y *Blautia* de la familia Lachnospiraceae son productores de SFCA y poseen efectos beneficios sobre la barrera intestinal, hay una concentración mayor en IR que en INR, por ende, se sugiere que estos dos géneros se asocian con el resultado del tratamiento (Xie et al., 2021).

#### 4.3.1.2. Filo Bacteroidetes

El género *Bacteroides* de la familia Bacteroidaceae desempeña un papel antiinflamatorio, por lo general, se ve disminuida en la infección por VIH. Mientras que la familia Rikenellaceae tienen un papel en la tolerancia a la bilis y posee propiedad protectoras contra la infección por *C. difficile* (Xie et al., 2021).

#### 4.3.1.3. Filo Proteobacteria

La familia de Enterobacteriaceae se ha asociado con inflamación, debido a que una gran proporción de bacterias son patógenos entéricos que contribuyen con la activación inmunitaria crónica observada en pacientes con VIH (Monaco et al., 2016).

Así mismo se han asociado con marcadores como sCD14, inflamación y activación de linfocitos T intestinales y con una disminución de los recuentos de linfocitos T CD4<sup>+</sup> en sangre periférica. Además, las bacterias del género *Escherichia* y *Shigella* se han relacionado con el aumento de linfocitos T CD8<sup>+</sup> CD57<sup>+</sup>, la cual es un marcador de inmunosenescencia en la infección por VIH (Xie et al., 2021).

#### 4.3.1.4. Filo Fusobacteria

*Fusobacterium* es una bacteria productora de ácido butírico, se ha relacionado con la patogenicidad de trastornos inflamatorios como la enfermedad inflamatoria intestinal, sugiriendo que posee un papel en la regulación de la inmunidad intestinal (Lee et al., 2018).

Se ha asociado positivamente con los marcadores de inflamación intestinal y los biomarcadores de translocación como LPS. Por lo tanto, el enriquecimiento de *Fusobacterium* provoca una menor capacidad de recuperación inmunitaria debido a la baja reconstitución de linfocitos T CD4<sup>+</sup> vírgenes (Xie et al., 2021) y además genera un aumento en la activación de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y linfocitos T<sub>REG</sub> ocasionando una disfunción inmunitaria persistente después del ART (Lee et al., 2018).

Así mismo, *Fusobacterium* posee dos factores de virulencia que contribuyen a la inmunopatogénesis del VIH, las cuales son: primero, la activación de NF- $\kappa$ B e inhibición de las histonas desacetilasas, este puede promover la reactivación del VIH en células infectadas en latencia en el GALT y segundo, la inducción de apoptosis en células polimorfonucleares, el cual aumenta la muerte celular de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (Lee et al., 2018).

#### **4.4. MARCADORES ESPECÍFICOS ASOCIADOS**

##### **4.4.1. Biomarcadores microbianos asociados con la infección**

El principal riesgo del desarrollo de comorbilidades no asociada al SIDA se debe a la baja recuperación de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y la replicación residual del VIH en los reservorios celulares y tisulares. Por lo cual, se han identificado biomarcadores en PWH con ART, con el objetivo de reflejar la activación inmune y la inflamación crónica de bajo grado (Ruiz-Briseño et al., 2020).

###### *4.4.1.1. Translocación Microbiana*

La translocación microbiana (MT) es el fenómeno ocurrido por el movimiento no fisiológico de microorganismos y/o metabolitos microbianos de la mucosa intestinal a circulación, dando como resultado una inflamación sistémica (Bandera et al., 2018). En condiciones normales, los microorganismos y/o metabolitos microbianos translocados son fagocitados en la lámina propia o en los ganglios linfáticos mesentéricos (Xiao et al., 2022).

Sin embargo, una de las causas de inflamación en la infección por VIH, tanto en pacientes con tratamiento como los que no poseen tratamiento es la translocación microbiana y es

necesario entender el mecanismo para la reconstitución del sistema inmunitario después del inicio de ART (Nganou-Makamdop et al., 2021)

Se ha demostrado que en la infección por VIH ocasiona un estado de disbiosis de la microbiota intestinal, caracterizado por la abundancia de bacterias adheridas al epitelio intestinal, generando un fenómeno de translocación microbiana, principalmente de las bacterias del filo Proteobacteria. Este fenómeno es un factor importante en la morbilidad y mortalidad de la infección por VIH (Zevin et al., 2016).

#### *4.4.1.2. Marcadores fecales*

La activación inmune a largo plazo ocasionado por la infección por VIH induce una inflamación a nivel del intestino, resultando en enteropatía. El nivel de inflamación se puede determinar por medio de los marcadores fecales, los cuales se encuentran aumentados en PWH. Cabe recalcar que estos se reducen después de inicio de ART, no obstante, tienen una mayor concentración en comparación con pacientes no infectados (Xiao et al., 2022).

##### 4.4.1.2.1 Ácidos grasos de cadena corta (SCFA)

Los SCFA regulan la producción de mediadores inmunitarios para la integridad de la barrera epitelial intestinal y la actividad de linfocitos T (Xiao et al., 2022). Los ácidos propiónico y butírico aumentan en condiciones de supresión viral, mientras que los ácidos isobutíricos, isovaléricos y 2-metilbutíricos aumentan en pacientes IR. Además en el estudio realizado la inflamación sistémica no se restauró por completo después de 24 semanas de ART (Russo et al., 2022)

##### 4.4.1.2.2 Citoquinas

Una forma de medición de la inflamación intestinal es por medio de la concentración de citoquinas proinflamatorias fecales, debido a que afecta directamente la activación inmune disfuncional adaptativa e innata, ocasionando un estado inflamatorio sistémico (Ruiz-Briseño et al., 2020). Las citoquinas proinflamatorias fecales se relacionan con la incapacidad de reconstitución inmunitaria del paciente (Xiao et al., 2022).



En PWH se observan niveles aumentados de IL-1 $\beta$ , IL-8 e IL-18, las cuales son dependientes del inflammasoma, contribuyen con la replicación residual del VIH y la disbiosis de la microbiota intestinal. Se sugiere que la secreción de IL-18 es inducida en las células epiteliales intestinales por el VIH, promoviendo el fenómeno de MT. Además, la IL-8 e IL-18 se vinculan con las funciones efectoras de neutrófilos, lo cual podrían estar implicadas en el daño intestinal y la correspondiente inflamación (Ruiz-Briseño et al., 2020).

#### 4.4.1.3. Marcadores de plasma

##### 4.4.1.3.1 Mediadores inmunitarios solubles

El CD14 soluble (sCD14) es un ligando de LPS, es un marcador de la translocación microbiana, la inflamación y la activación inmune innata, se encuentra aumentado en PWH (Xiao et al., 2022). Se considera como un marcador de la respuesta en fase aguda, por ende es mayor en pacientes INR (Ruiz-Briseño et al., 2020).

La elevación del sCD14 se relaciona la inmunopatogénesis de la infección por VIH, por lo cual, niveles aumentados se asocian con una progresión más rápida de SIDA (Ruiz-Briseño et al., 2020). Debido a que a mayor nivel de sCD14, menor será el recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Además, contribuye con la activación de macrófagos que se relaciona con la recuperación limitada linfocitos T CD4<sup>+</sup> durante el ART y se ha demostrado que el ART no logra normalizar los niveles de sCD14 (Xiao et al., 2022).

Otro marcador es el CD163 soluble (sCD163), el cual se relaciona con la activación inmune innata, activación de monocitos y contribuye con la formación de placas ateroscleróticas. Los niveles de sCD163 disminuyen después del inicio del ART (Ruiz-Briseño et al., 2020).

##### 4.4.1.3.2 Lipopolisacárido (LPS)

La interacción entre el lipopolisacárido (LPS) y el TLR4 desencadena inflamación y activación inmunitaria. El sCD14 contribuye con la transferencia de LPS al complejo TLR4, por ende, los niveles de ambos se correlacionan con inflamación intestinal y translocación microbiana (Xiao et al., 2022). De este mismo modo, la proteína de unión a lipopolisacáridos

(LBP) es una proteína de fase aguda sintetizada por el hígado por la estimulación de por IL-1, IL-6 y LPS (Villar-García et al., 2017).

#### 4.4.1.3.3 Zonulina

Es una molécula que modula reversiblemente la permeabilidad de la pared intestinal para regular el movimiento, es el único modulador fisiológico de las uniones estrechas intercelulares, permitiendo el paso de los nutrientes y el bloqueo de componentes no deseados. La producción aumentada conlleva a una pérdida de la capacidad de barrera protectora de la mucosa intestinal (Miranda, 2017).

#### 4.4.1.3.4 Metabolitos de aminoácidos

El triptófano es un aminoácido esencial que se metaboliza por la vía de quinurenina y la indolamina 2,3-dioxigenasa 1 producida por bacterias. El catabolismo del triptófano aumenta en la infección por VIH y se asocia con la progresión de la enfermedad (El-Far & Tremblay, 2018). Se considera un predictor de comorbilidades no relacionadas con el SIDA y muerte (Tincati et al., 2019).

Además, el aumento se relaciona con un porcentaje más bajo del recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, una relación CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> no favorable (Xiao et al., 2022) y con una disminución de la diversidad de la microbiota (El-Far & Tremblay, 2018).

Por el contrario, el ácido indol-3-propiónico (IPA) es el producto de la desaminación del triptófano mediado por *Peptostreptococcus*, el cual promueve la secreción de IL-10 e inhibición del TNF generando efectos anti inflamatorios y se encuentra disminuido durante la infección por VIH (Wlodarska et al., 2017).

#### 4.4.1.3.5 Otros compuestos

El trimetilamina- N-óxido (TMAO) es un metabolito de la fosfatidilcolina (Tincati et al., 2019) altera el metabolismo de ácidos biliares, contribuye en procesos inflamatorios y promueve la formación de placas ateroscleróticas, aumentando el riesgo de trombosis (El-Far & Tremblay, 2018) y posee un papel en la patogénesis de los trastornos neurocognitivos en

la infección por VIH (Tincati et al., 2019) Los PWH con un aumento de bacterias Firmicutes y Bacteroidetes presentan una mayor producción de TMAO (El-Far & Tremblay, 2018)

Por otra parte, la proteína fijadora de ácidos grasos intestinales (I-FABP) es un marcador de daño intestinal, se encuentra en los enterocitos del tracto gastrointestinal, participa en los procesos de translocación de ácidos grasos desde la membrana apical de los enterocitos al retículo endoplásmico. La I-FABP sérica se ha asociado con la activación del sistema inmunológico innato y contribuye a la activación inmune crónica y la inflamación sistémica en la población con VIH (Cheru et al., 2018).

Otros componentes son la PCR e citoquinas pro inflamatorias, como la IL-6 sérica que se asocian con un proceso de inflamación crónica y estas suelen estar aumentadas en pacientes con VIH (Ruiz-Briseño et al., 2020).

#### **4.4.2. Disbiosis intestinal**

En la infección por VIH se observa un proceso inflamatorio debido a la translocación microbiana ocasionado por la pérdida de la integridad del epitelio intestinal, el agotamiento de linfocitos T intestinales y la secreción de citoquinas pro inflamatorias propias de la respuesta inmune viral (El-Far & Tremblay, 2018).

Además de la alteración en la composición de la microbiota intestinal, se han demostrado cambios en la actividad funcional de la microbiota por metagenómica, caracterizados por una disminución en los genes asociados a procesos energéticos y el metabolismo de los aminoácidos y un aumento de los genes codificantes para el catabolismo del triptófano (Tincati et al., 2019).

Los cambios funcionales de la microbiota son una producción disminuida de prolina, fenilalanina y lisina, con un aumento de catabolismo del triptófano y el TMAO, promoviendo una inmunidad deficiente (Figura 14) (El-Far & Tremblay, 2018).

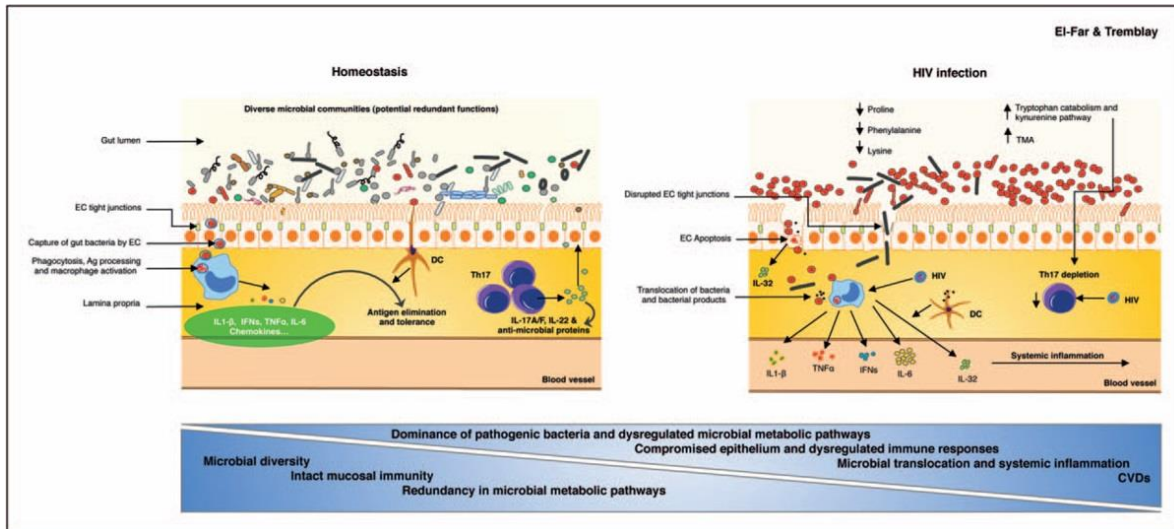


Figura 14. Causas y efectos de la disbiosis intestinal durante la infección por VIH (El-Far & Tremblay, 2018)

Así mismo, el VIH se replica preferentemente dentro de los tejidos de la mucosa intestinal, los cuales son un ambiente rico en células T CD4<sup>+</sup> ocasionando la desregulación de las células T<sub>H22</sub> y T<sub>H17</sub>, las cuales son capaces de reparar tejidos o generar respuesta microbiana respectivamente, ocasionado el compromiso de la integridad de la barrera epitelial y la eliminación de microorganismos invasores (Kim et al., 2016).

Además, mientras que algunos estudios han demostrado que existe una disbiosis de la microbiota intestinal concomitante (Dillon et al., 2014), otros sugieren que, si bien se reduce la riqueza bacteriana, la disbiosis ocurre solo cuando los recuentos de células T CD4<sup>+</sup> son muy bajos (Nganou-Makamdop et al., 2021).

**CAPÍTULO 5. EFECTO DE LAS TERAPIAS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA  
INTESTINAL EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN CONJUNTO CON TERAPIAS  
ANTI-RETROVIRALES**

## 5.1. EFECTOS DEL TRATAMIENTO ANTI-RETROVIRAL

Actualmente, el tratamiento de elección para la infección por VIH es el ART, el cual logra una disminución de la carga viral, se ha demostrado que en un periodo de 3 a 4 meses se puede obtener la supresión completa del virus (Nganou-Makamdop et al., 2021). No obstante, el impacto de ART en la inflamación crónica asociada a la infección, va a depender del momento de inicio del tratamiento y del grado de inmunodeficiencia al inicio del ART (Figura 15) (Rajasuriar et al., 2015).

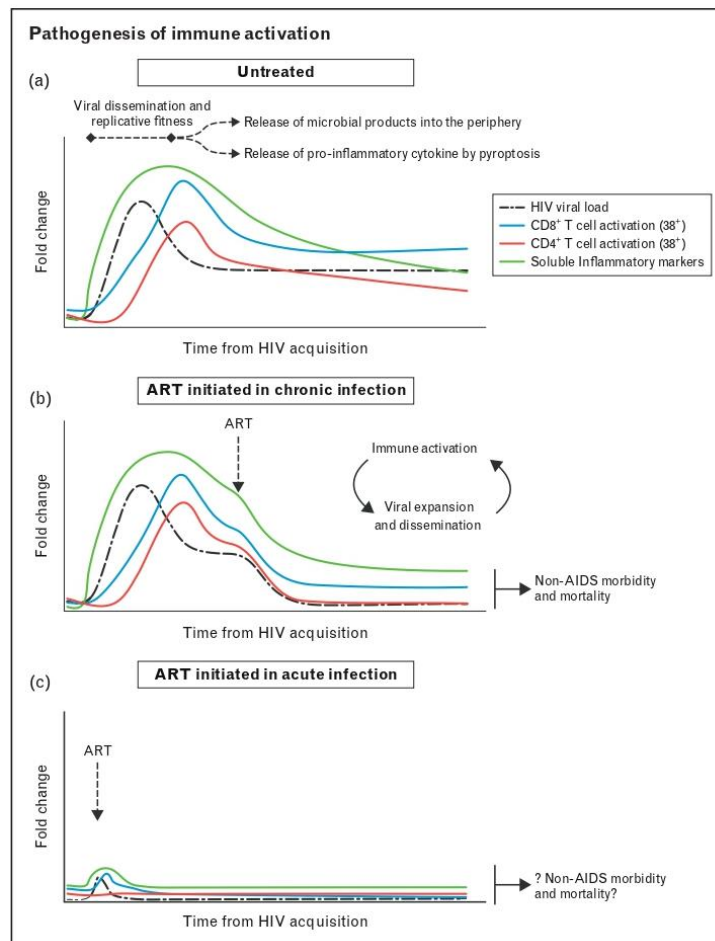


Figura 15. Patogénesis de la activación inmunitaria según el momento de inicio del ART (Krebs & Ananworanich, 2016)

### 5.1.1. Impacto de un ART temprano

El ART temprano se asocia con un mejor control del virus y niveles reducidos de reservorio celular de virus (Zicari et al., 2019), se refiere al tratamiento en los 45 días posteriores a la infección, el cual corresponde antes del pico de viremia en la infección aguda, y continuado durante al menos 12 meses (Krebs & Ananworanich, 2016; Rajasuriar et al., 2015). Estudios han demostrado que el ART temprano ocasiona que los marcadores de activación de células T, como la expresión de CD38/HLA-DR, disminuyan después del tratamiento y pueden llegar a valores observados en los controles no infectados (Rajasuriar et al., 2015).

De este modo, las células T<sub>H</sub>17 son un predictor independiente de la activación inmune sistémica y su reducción en la mucosa intestinal compromete la integridad de la barrera intestinal. Estudios han observado que el ART temprano previene la pérdida funcional y cuantitativa de las células T<sub>H</sub>17, logrando disminuir la activación inmune sistémica observada en pacientes sin tratamiento (Krebs & Ananworanich, 2016).

No obstante, estudios han determinado que la reconstitución de las células T CD4<sup>+</sup> en la lámina propia permaneció alterada incluso después de 24 meses de tratamiento con ART temprano (Rajasuriar et al., 2015) o se logra restaurar parcialmente pero sin normalizar la activación de células T CD8<sup>+</sup> en comparación con personas no infectadas (Krebs & Ananworanich, 2016).

### 5.1.2. Impacto de un ART tardío

El ART tardío se refiere al tratamiento después del pico de viremia máxima. Este tipo de inicio de tratamiento conduce a una disminución significativa de las células T CD4<sup>+</sup> y células T CD8<sup>+</sup>. Tanto los factores inflamatorios solubles como la activación de células T CD8<sup>+</sup> se encuentran aumentadas a pesar del éxito del tratamiento (Krebs & Ananworanich, 2016).

### 5.1.3. Impacto del ART a largo plazo

El ART logra la disminución de la carga de VIH, estudios han demostrado que en un periodo de 3 a 4 meses se puede obtener la supresión completa del virus. Por consiguiente, existe un aumento en la proporción de linfocitos T CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> (Nganou-Makamdop et al., 2021).

Sin embargo, independientemente de la duración del ART existe un agotamiento irreversible de las células T CD4<sup>+</sup> de la mucosa intestinal, ocasionando patologías gastrointestinales tempranas asociadas con la infección por VIH, la cual podría implicar un fenómeno de envejecimiento inmunológico no relacionado a la supresión viral (Asowata et al., 2021).

Además, los PWH poseen un fenotipo inflamatorio en comparación con personas no infectadas, por lo cual, es de esperar que después del ART los niveles de citoquinas disminuyan. Sin embargo, en un estudio se determinó que los niveles de citoquinas varían con el transcurso del tiempo, por lo cual, se dividieron en tres grupos (Nganou-Makamdop et al., 2021):

1. Pro inflamatorias: IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8 y proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1 $\beta$ )
2. Tipo T<sub>H</sub>17: IL-17 y TNF
3. T<sub>H</sub>1/T<sub>H</sub>2: IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-12, IL-13, IL-10, proteína quimio atrayente de monocitos (MCP-1) y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)

El grupo 1 presenta la mayor concentración plasmática que los otros grupos y presenta una correlación positiva con el grupo 2, mientras que inversa con el grupo 3. Después de dos años de ART se observa una disminución del grupo 1 y 2 pero un aumento del grupo 3 de citoquinas (Figura 16) (Nganou-Makamdop et al., 2021)



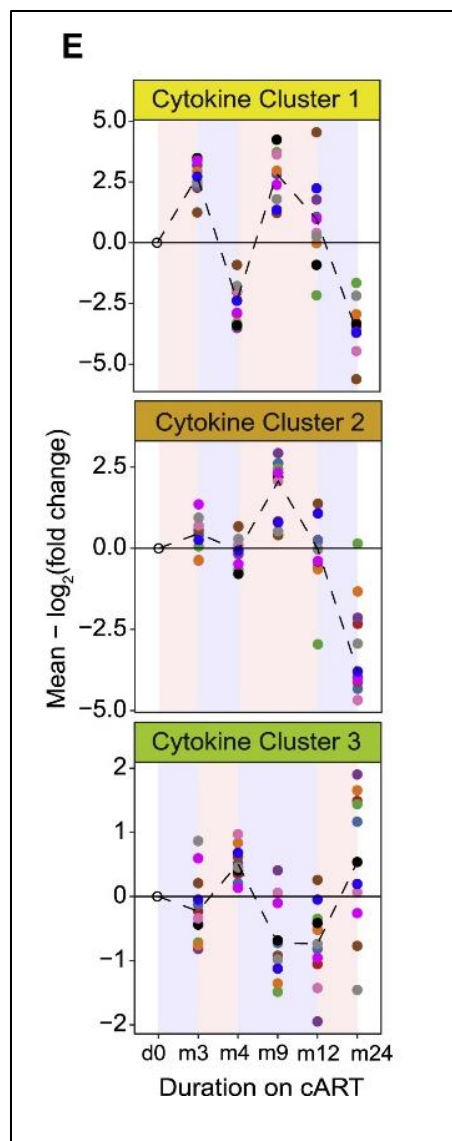


Figura 16. Niveles plasmáticos de grupos de citoquinas en pacientes con VIH después del inicio de ART (Nganou-Makamdop et al., 2021)

Sin embargo, la persistencia de la activación del sistema inmunológico en pacientes con VIH en tratamiento de ART ha sido uno de las problemáticas más importantes de la infección por VIH. El ART no influye directamente en el sistema inmunitario, pero el efecto a largo plazo conduce al desarrollo de complicaciones no infecciosas debido a la inflamación crónica que conlleva la enfermedad (Emadi-Koochak et al., 2019).

## **5.2. EFECTOS DE LA TERAPIA COMBINADA CON TERAPIAS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA**

A pesar de los tratamientos efectivos para reducir las cargas virales en personas con VIH, aún persisten problemas sin resolver en relación con la activación del sistema inmunitario y la inflamación, por lo tanto, se han buscado terapias alternativas para controlar efectos como la translocación microbiana y la disbiosis intestinal (Ceccarelli et al., 2019).

Con la finalidad de comprender el papel de la inflamación en la reconstitución del sistema inmunitario después del inicio de ART se debe evaluar la inmunidad del huésped, la microbiota intestinal y los factores metabólicos asociados (Nganou-Makamdop et al., 2021).

Una de las causas propuestas de inflamación en este contexto es la translocación microbiana, la cual conduce a la producción de productos microbianos que generan la activación inmunitaria. El tratamiento actual de ART logra una reconstitución lenta de las células T CD4<sup>+</sup> de las mucosas, no obstante, la disbiosis asociada puede permitir una translocación microbiana persistente con inflamación crónica (Kim et al., 2016)

Por lo cual, en esta investigación se discutirán sobre las principales terapias de modulación de la microbiota intestinal y su asociación con la respuesta inmunitaria.

### **5.2.1. Probióticos**

Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del ser humano (Zhuang et al., 2019). Por lo cual, investigadores han teorizado que la administración de uno o varios componentes biológicos de microorganismos o probióticos en PWH parece ser clínicamente factible para lograr un estado de homeostasis de la microbiota intestinal y, por lo tanto, la recuperación de vías metabólicas (El-Far & Tremblay, 2018) como la estimulación inmune, al mejorar la función de la barrera intestinal y reducir la activación inmune sistémica (Kim et al., 2016).

A continuación, se presentan varios estudios en los cuales se administró una terapia combinada con probióticos a PWH para determinar si se restauraba la función inmunológica y la composición de la microbiota intestinal.

Tabla 7. Estudios clínicos realizados con la administración de probióticos en pacientes con VIH (Elaboración propia, 2023).

<b>Estudio Clínico</b>	<b>Población de estudio</b>	<b>Tipo de administración</b>	<b>Probiótico</b>	<b>Evaluación</b>
<i>“Probio-HIV” (d’Ettorre et al., 2015)</i>	PWH en ART con niveles indetectables de ARN de VIH	Consumo diario por 48 semanas	<i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Termophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. infantis</i> y <i>B. longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>Bulgaricus</i> y <i>Streptococcus faecium</i> .	Niveles de parámetros inmunológicos y niveles de marcadores de translocación microbiana.
<i>“ProGut” (Stiksrud et al., 2015).</i>	PWH INR con ART	Consumo diario por 8 semanas	Leche fermentada suplementada con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> y <i>L. acidophilus</i>	Niveles marcadores inflamatorios y niveles de marcadores de translocación microbiana.
<i>(Villar-García et al., 2017).</i>	PWH INR e IR con ART	Consumo diario por 12 semanas	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Niveles marcadores inflamatorios, niveles de marcadores de translocación

				microbiana y composición de la microbiota.
(Ishizaki et al., 2017)	Niños PWH con y sin ART	Consumo diario por 8 semanas	<i>Lactobacillus casei</i> variedad Shirota	Niveles de parámetros inmunológicos
(Emadi-Koochak et al., 2019)	PWH sin ART	Consumo diario por 24 semanas	Cápsula de probiótico (LactoCare®, Zist Takhmir Pharmaceutical Company, Teherán, Irán) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. longum</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i>	Niveles de parámetros inmunológicos
(Tenore et al., 2020).	PWH INR con ART	Consumo diario por 12 semanas	<i>Lactobacillus casei</i> variedad Shirota	Niveles marcadores inflamatorios y composición de la microbiota.

<i>(Presti et al., 2021)</i>	PWH IR con ART	Consumo diario por 48 semanas	<p><i>Visbiome:</i>  <i>Streptococcus thermophiles,</i>  <i>Bifidobacteria</i> y  <i>Lactobacilli</i></p>	Niveles marcadores de translocación microbiana y composición de la microbiota.
<p>“PROOV IT”  <i>(Rousseau et al., 2022).</i></p>	PWH INR con ART	Consumo diario por 48 semanas	<p><i>Bifidobacterium breve,</i>  <i>Bifidobacterium longum,</i>  <i>Bifidobacterium infantis,</i>  <i>Lactobacillus acidophilus,</i>  <i>Lactobacillus plantarum,</i>  <i>Lactobacillus paracasei,</i>  <i>Lactobacillus bulgaricus,</i>  <i>Streptococcus thermophiles</i></p>	Niveles de parámetros inmunológicos.
<i>(Blázquez-Bondía et al., 2022)</i>	PWH IR con ART con niveles de ARN de VIH menor a 50 copias/mL	Consumo diario por 6 meses	<p>Probiótico:  <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> y  <i>Pediococcus acidilactici</i></p> <p>Simbiótico: mezcla de fibras vegetales y alternando con el Probiótico.</p>	Niveles marcadores inflamatorios, niveles de marcadores de translocación microbiana y composición de la microbiota.

**Nota:** El estudio "PROOV IT" no presento un desempeño aceptable y se termino antes de concluir con la investigación debido a que no había hallazgos relacionados con la reducción de la activación sistémica de células T en el grupo de estudio

#### 5.2.1.1. Principales diferencias entre los estudios clínicos

Los estudios anteriormente mencionados presentan unas diferencias en el método de ensayo, principalmente en la composición del probiótico, en el cual 8 de los 9 estudios utilizan bacterias, mientras que 1 estudio utiliza una levadura. Otra diferencia significativa es el tiempo de administración que van desde 8 semanas hasta 48 semanas (Blázquez-Bondía et al., 2022; d'Ettoire et al., 2015; Emadi-Koochak et al., 2019; Ishizaki et al., 2017; Presti et al., 2021; Rousseau et al., 2022; Stiksrud et al., 2015; Tenore et al., 2020; Villar-García et al., 2017).

Por otra parte, otra diferencia es el tipo de población, en la mayoría de los estudios son pacientes con VIH que se consideran no respondedores inmunológicos (INR) y con tratamiento activo de ART (d'Ettoire et al., 2015; Rousseau et al., 2022; Stiksrud et al., 2015; Tenore et al., 2020). Mientras que otros estudios reclutaron pacientes con VIH considerados respondedores inmunológicos (IR) y con tratamiento activo de ART (Blázquez-Bondía et al., 2022; Presti et al., 2021). Únicamente hay dos estudios donde se reclutaron pacientes que no hubieran recibido ART (Emadi-Koochak et al., 2019; Ishizaki et al., 2017). Además, solo uno de los estudios reclutó pacientes niños con VIH (Ishizaki et al., 2017).

La composición de los probióticos varia significativamente entre los estudios, a continuación, se muestra un gráfico que representa la presencia de las bacterias y la levadura de los estudios clínicos descritos (Figura 17).

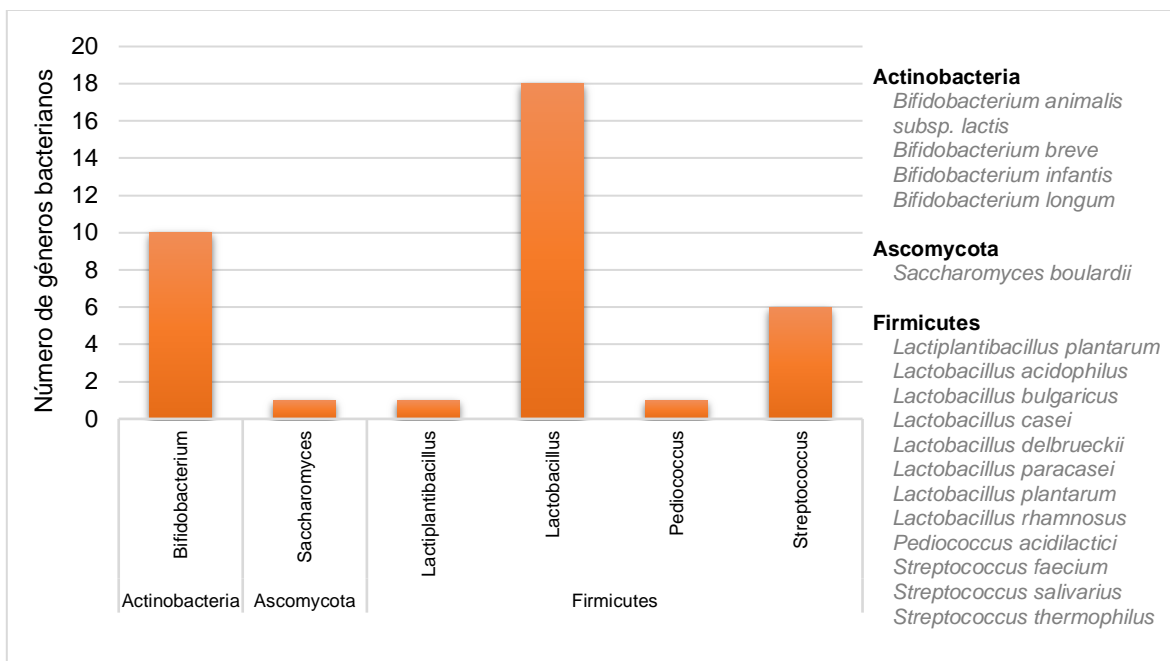


Figura 17. Composición microbiana en las fórmulas de probióticos en los estudios clínicos analizados (Elaboración propia, 2023)

**Nota:** La comparación de datos de composición microbiana en la fórmulas de probióticos se obtuvieron de los siguientes artículos científicos: (Blázquez-Bondia et al., 2022; d’Ettorre et al., 2015; Emadi-Koochak et al., 2019; Ishizaki et al., 2017; Presti et al., 2021; Rousseau et al., 2022; Stiksrud et al., 2015; Tenore et al., 2020; Villar-García et al., 2017).

La cepa bacteriana más presente en las fórmulas de los probióticos de los estudios clínicos analizados es *Lactobacillus acidophilus*, la cual se encuentra presente la fórmula de un 62.5% de los estudios clínicos, seguido por *Lactobacillus casei*, *Streptococcus thermophilus* y *Bifidobacterium breve*, los cuales representan un 50%. Los estudios más semejantes en composición son los de Stiksrud y colaboradores, d’Ettorre y colaboradores, Emadi-Koochak y colaboradores, Presti y colaboradores y Rousseau y colaboradores, mientras que los estudios más diferentes son Blázquez-Bondia y colaboradores por la presencia de *Lactiplantibacillus plantarum* y el de Villar-García y colaboradores por *Saccharomyces boulardii* debido a que son los únicos estudios que presentan ese microorganismo.

### 5.2.1.2. Evaluación de la eficacia de la administración de probióticos

#### 5.2.1.2.1 Efectos en parámetros inmunológicos

En el estudio “*Probio-HIV*” se demostró que los niveles de activación inmunitaria de células T CD4<sup>+</sup> y T CD8<sup>+</sup> en sangre periférica eran más elevadas antes del tratamiento y disminuyeron después de 48 semanas de tratamiento, no obstante, no lograron llegar a los niveles de los controles no infectados (Figura 18). Además, se observó un leve aumento de la concentración de células T CD4<sup>+</sup> en los PWH (d’Ettorre et al., 2015).

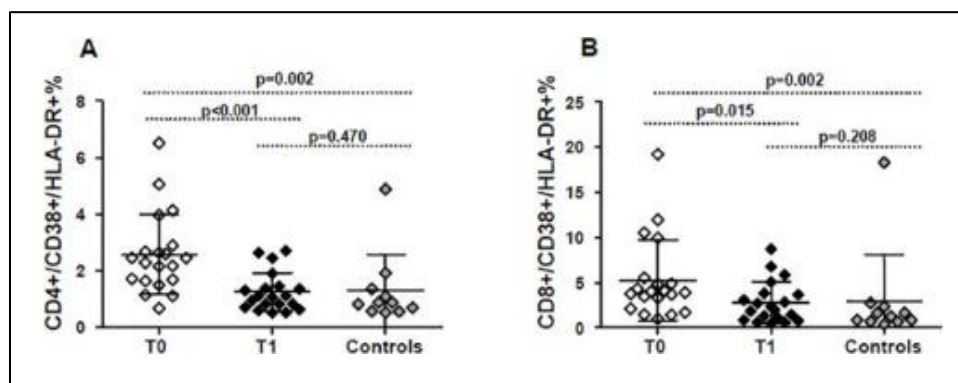


Figura 18. Variación de la activación inmunitaria de células T en PWH antes y después de la terapia combinada con probióticos y ART (d’Ettorre et al., 2015)

Así mismo, en otro estudio, se observaron resultados significativos en los recuentos de células T CD4<sup>+</sup> y células T CD8<sup>+</sup>, así como una mayor relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> en los pacientes sometidos al tratamiento con simbiótico, estos hallazgos indican que la formulación del simbiótico puede tener efectos positivos en los pacientes con VIH (Blázquez-Bondia et al., 2022)

Siguiendo esta misma línea, en otro estudio se demuestra que los recuentos de células T CD4<sup>+</sup> aumentaron en mayor proporción en los pacientes con la terapia combinada que los de placebo. En la semana 12 de seguimiento, la proporción CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> fue mayor, sin embargo, el estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en los cambios en los recuentos de células T CD4<sup>+</sup> ni en la relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (Tenore et al., 2020).



A pesar de que el estudio *"PROOV IT"* no se pudo finalizar, presentaron los resultados de que si existía diferencia significativa en los marcadores de activación de células T CD4+ en los pacientes que recibieron probióticos, pero no determinaron cambios significativos en los recuentos de células T CD8+ ni en la relación CD4+/CD8+ (Rousseau et al., 2022).

Por el contrario, en el estudio *"ProGut"* la concentración de células T, incluyendo el subconjunto T<sub>H</sub>17, no presentaron cambios significativos después de 8 semanas de evaluación (Stiksrud et al., 2015), ni tampoco en otro estudio donde se realizó el seguimiento a la semana 24, cabe destacar que en este estudio los pacientes no habían recibido ART previamente (Emadi-Koochak et al., 2019).

En uno de los estudios, se demostró un aumento en el recuento de las células T CD4+, especialmente el subconjunto T<sub>H</sub>17, con una disminución de las células CD8+ activadas en el grupo de pacientes con VIH. Sin embargo, el aumento no se mantuvo después de la terminación del consumo del probiótico. Además, los recuentos de células Th2 aumentaron en el grupo de PWH, mientras que las células Th1 no cambiaron significativamente entre los grupos (Figura 19) (Ishizaki et al., 2017).

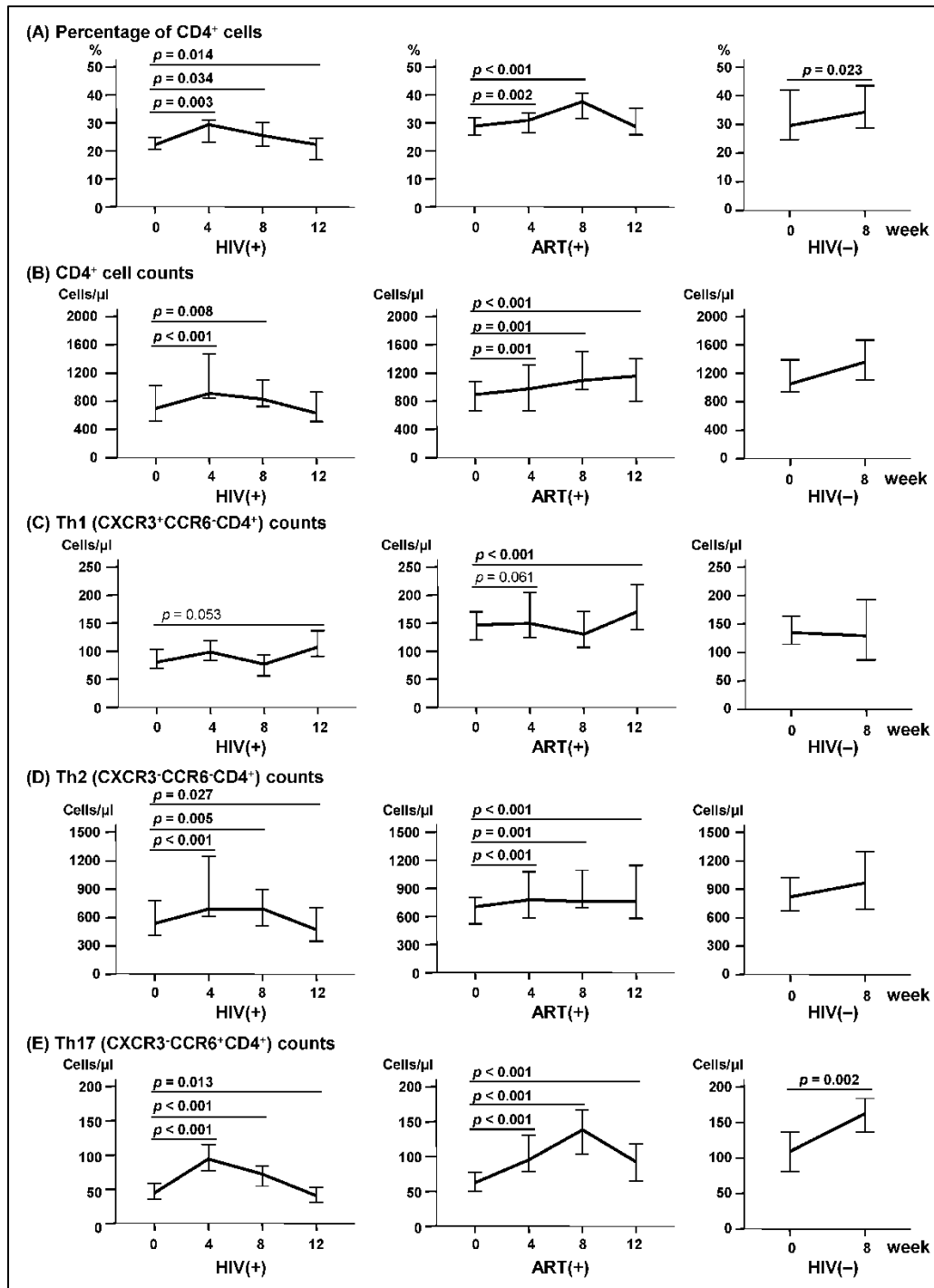


Figura 19. Variaciones en los recuentos de células CD4<sup>+</sup> y sus subconjuntos después de la terapia combinada con probióticos en tres grupos (Ishizaki et al., 2017)

### 5.2.1.2.2 Efectos en los marcadores de inflamación y translocación microbiana

En uno de los estudios se analiza los niveles de IL-6, PCR normal y PCR ultra sensible, de las cuales la PCR ultra sensible fue el único marcador elevado en PWH en comparación con los controles no infectados. Después del tratamiento combinado los niveles de PCR ultra sensible se normalizaron. En cuanto a los marcadores de translocación microbiana, se determina que el sCD14, dímero D y proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP) en PWH con ART fueron más elevados que los controles no infectados y estas diferencias persisten después del tratamiento, con excepción del LBP (Figura 20) (d'Ettorre et al., 2015).

Así mismo, en otro estudio se correlaciono las concentraciones plasmáticas de sCD14, LBP e IL-6 con la proporción de Clostridiales en los pacientes INR pero no en IR y se observó mayores diferencias en los niveles antes y después del tratamiento en los pacientes INR (Villar-García et al., 2017).

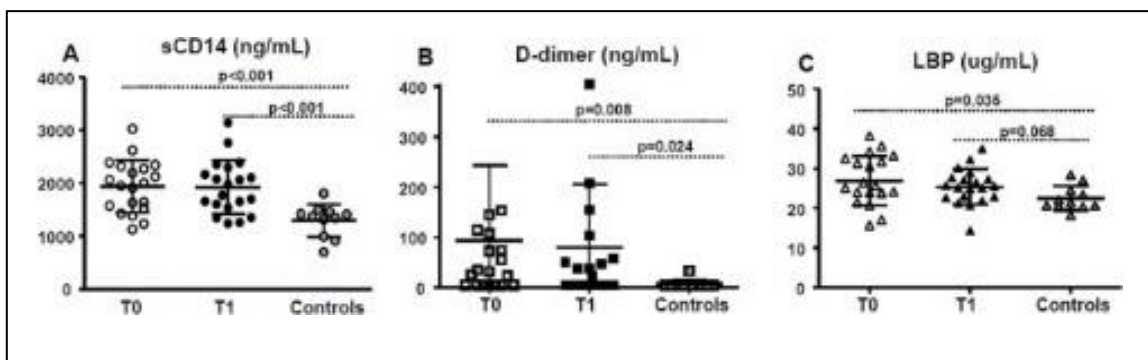


Figura 20. Variación de los niveles de marcadores de translocación microbiana en PWH antes y después de la terapia combinada con probióticos y ART (d'Ettorre et al., 2015)

Sin embargo, en otro estudio los niveles circulantes de LPS y sCD14 no variaron significativamente después del tratamiento ni en el grupo que recibió probióticos como el placebo, pero si se determinó una reducción significativa en los niveles de dímero D y marcadores inflamatorios solubles como la PCR y la IL-6, en contraste con aquellos PWH que recibieron el placebo, cuyos niveles se mantuvieron constantes durante las 8 semanas de evaluación (Figura 21) (Stiksrud et al., 2015).

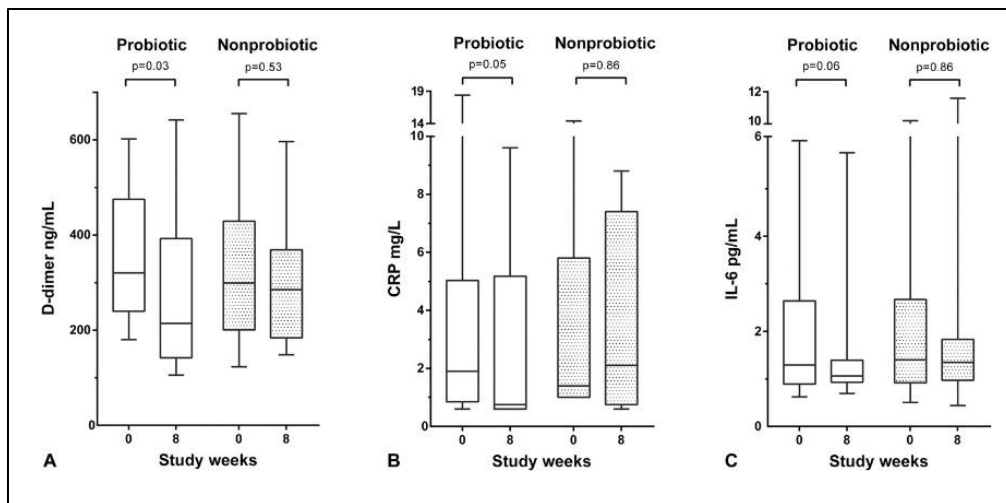


Figura 21. Comparaciones de los marcadores de inflamación en PWH que recibieron terapia combinada y los que recibieron probióticos (Stiksrud et al., 2015)

#### 5.2.1.2.3 Efectos en la composición de la microbiota

En un estudio, se realizó el análisis de la composición de la microbiota, en el cual se observó que aquellos pacientes que recibieron probióticos poseían una mayor abundancia relativa de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, posterior al tratamiento tuvieron un aumento de los filos Actinobacteria y Firmicutes y con una disminución de *Bacteroides*, en comparación con los pacientes que no recibieron probióticos (Figura 22) (Stiksrud et al., 2015).

En otro de los estudios, se determinó que los pacientes INR poseían mayor concentración de Clostridiales en comparación de los IR y además se observó una disminución significativa de Clostridiales, principalmente Clostridiaceae y *Catenibacterium* después del tratamiento combinado (Villar-García et al., 2017).

Por el contrario, en el estudio de Tenore y colaboradores, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la composición de la microbiota entre los grupos en las 12 semanas de evaluación ni tampoco diferencias significativas en la diversidad  $\alpha$  entre los grupos de intervención con probióticos y placebo (Tenore et al., 2020). De manera similar, en otro estudio tampoco se detectaron cambios en la diversidad  $\alpha$  entre pacientes (Blázquez-Bondía et al., 2022).

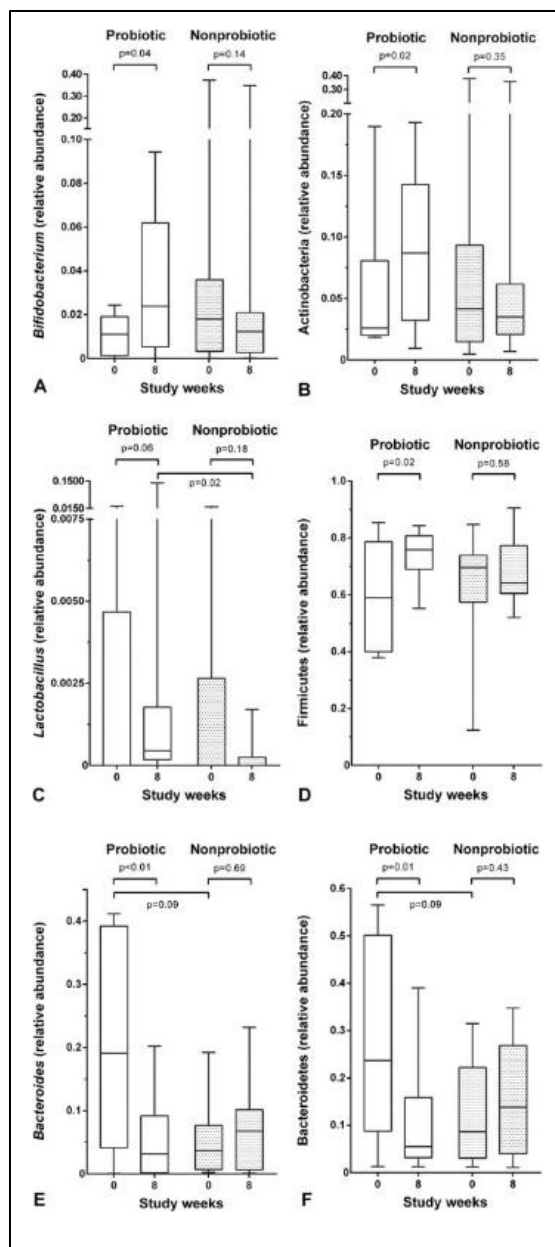


Figura 22. Diferencias en la composición de la microbiota en PWH que recibieron terapia combinada y los que recibieron probióticos (Stiksrud et al., 2015)

#### 5.2.1.2.4 Estado de salud de los pacientes

En más del 75% de los estudios clínicos analizados, los pacientes no presentaron efectos adversos relacionados con el consumo del probiótico (d'Etorre et al., 2015; Emadi-Koochak et al., 2019; Ishizaki et al., 2017; Rousseau et al., 2022; Stiksrud et al., 2015; Villar-García

et al., 2017). Mientras que, en el resto de los estudios, se reportaron pocos efectos secundarios en la población en estudio y se relacionaban principalmente con trastornos gastrointestinales como flatulencia y diarrea (Blázquez-Bondia et al., 2022; Presti et al., 2021). Sin embargo, en todos los estudios el tratamiento fue bien tolerado por los pacientes.

En un estudio se reporta una mejora en la percepción de la salud de los participantes, donde se indica una mejora en la digestión, reducción de los episodios diarreicos agudos o estreñimiento, y en algunos casos reducción de los episodios alérgicos y menos fatiga (d'Ettorre et al., 2015).

Por otro lado, en uno de los estudios se realizó un monitoreo de la función hepática durante el consumo de probióticos, en donde se observa una disminución de los valores de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en el grupo control, no obstante, los valores pre tratamiento se encontraban dentro del rango de valor normal (Ishizaki et al., 2017).

### 5.2.2. Trasplantes fecales

El trasplante microbiano fecal (FMT) es una intervención clínica para promover la diversidad microbiana intestinal a través de la transferencia de comunidades bacterianas en heces aisladas de donantes sanos (El-Far & Tremblay, 2018).

En otras patologías que presentan disbiosis intestinal se ha demostrado que el FMT reestablece la microbiota intestinal con una disminución de los marcadores inflamatorios asociados a la enfermedad, como la infección por *Clostridium difficile*. Por lo cual, en el campo de las investigaciones en VIH se ha analizado si el FMT logra restaurar la microbiota intestinal en PWH (Kang & Cai, 2019).

A continuación, se presentan varios estudios en los cuales se administró una terapia combinada con FMT a PWH para determinar si se restauraba la función inmunológica y la composición de la microbiota intestinal.

Tabla 8. Estudios clínicos realizados con la administración de trasplantes fecales en pacientes con VIH (Elaboración propia, 2023).

<b>Estudio Clínico</b>	<b>Población de estudio</b>	<b>Tipo de administración</b>	<b>Evaluación</b>
<i>(Vujkovic-Cvijin et al., 2017)</i>	PWH IR con ART	FMT por medio de colonoscopia de única vez con seguimiento a las dos semanas	Niveles marcadores inflamatorios y composición de la microbiota.
<i>(Utay et al., 2020).</i>	PWH IR con ARN viral menor a 20 copias/mL con ART	FMT liofilizado por medio de cápsulas orales con seguimiento por 26 semanas	Niveles marcadores inflamatorios, niveles de marcadores de translocación microbiana y composición del microbiota.
<i>(Serrano-Villar et al., 2021).</i>	PWH	FMT liofilizado por medio de cápsulas orales con seguimiento por 48 semanas.	Niveles de parámetros inmunológicos, niveles de marcadores de translocación microbiana y composición del microbiota.

#### 5.2.2.1. Principales diferencias entre los estudios clínicos

Los estudios anteriormente mencionados presentan unas diferencias en el método de ensayo, como el tipo de administración y la dosis. En el caso del estudio de Vujkovic y colaboradores, se analizó el efecto de FMT por colonoscopia con una dosis de única vez, en el que se le realizó seguimiento a las dos semanas del FMT (Vujkovic-Cvijin et al., 2017)

Mientras que en los otros dos estudios el tipo de administración era por vía oral con capsulas que contenían material liofilizado de FMT (Serrano-Villar et al., 2021; Utay et al., 2020). La dosis de las capsulas orales fue del consumo de 10 cápsulas al momento de inicio seguido de un mantenimiento semanal de 5 cápsulas durante 7 semanas, con seguimiento por 48 semanas (Serrano-Villar et al., 2021), mientras que el otro estudio consistió en la ingesta oral de la capsula semanalmente por 6 semanas con un seguimiento por 26 semanas (Utay et al., 2020).

Otro aspecto a destacar era el contenido del FMT, en el cual dos estudios utilizaron el banco de materia fecal *OpenBiome*, el cual es un proyecto que busca ampliar el acceso seguro al FMT, a la materia fecal se le realizó un estudio de composición microbiana genética (Serrano-Villar et al., 2021; Vujkovic-Cvijin et al., 2017).

Por lo cual, uno de los estudios decide seleccionar a los donantes con los criterios de baja abundancia de Proteobacteria y abundancia alta de Bacteroides (Vujkovic-Cvijin et al., 2017), mientras que el otro estudio decide seleccionar a los donantes con concentraciones aumentadas de Bacteroides y Firmicutes, como *Faecalibacterium*, Ruminococcaceae y Lachnospiraceae y con una abundancia reducida de *Prevotella* (Serrano-Villar et al., 2021). A nivel general la selección de los donantes fue similar para ambos estudios

Por el contrario, el otro estudio selecciono los donantes con los criterios de: no infectados por VIH y sin antecedentes personales o familiares de enfermedades sospechosas de ser transmitidas por el microbioma (Utay et al., 2020).

#### *5.2.2.2. Evaluación de la eficacia de la administración de FMT*

##### 5.2.2.2.1 Efectos en parámetros inmunológicos

En una de las investigaciones que realizó análisis del recuento de células T CD4<sup>+</sup> y células T CD8<sup>+</sup> y la relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> no encontraron diferencias significativas entre el grupo con FMT y el placebo (Serrano-Villar et al., 2021).

Del mismo modo, en otro estudio clínico, los recuentos células T CD4<sup>+</sup> ni la relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> no cambiaron significativamente, sin embargo, se determinó una disminución



entre el momento de inicio y la semana 6 en el recuento de células T CD8<sup>+</sup> (Figura 23) (Utay et al., 2020).

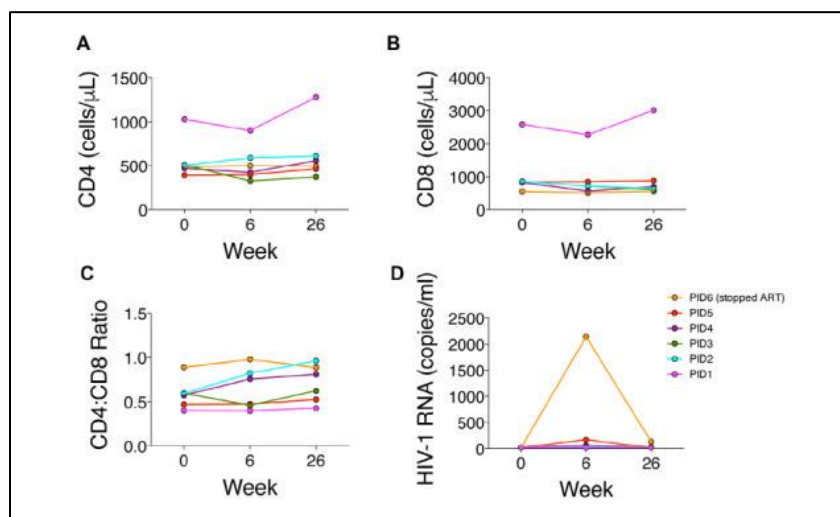


Figura 23. Variación de los niveles del recuento de células T en PWH antes y después de la terapia combinada con FMT y ART (Utay et al., 2020).

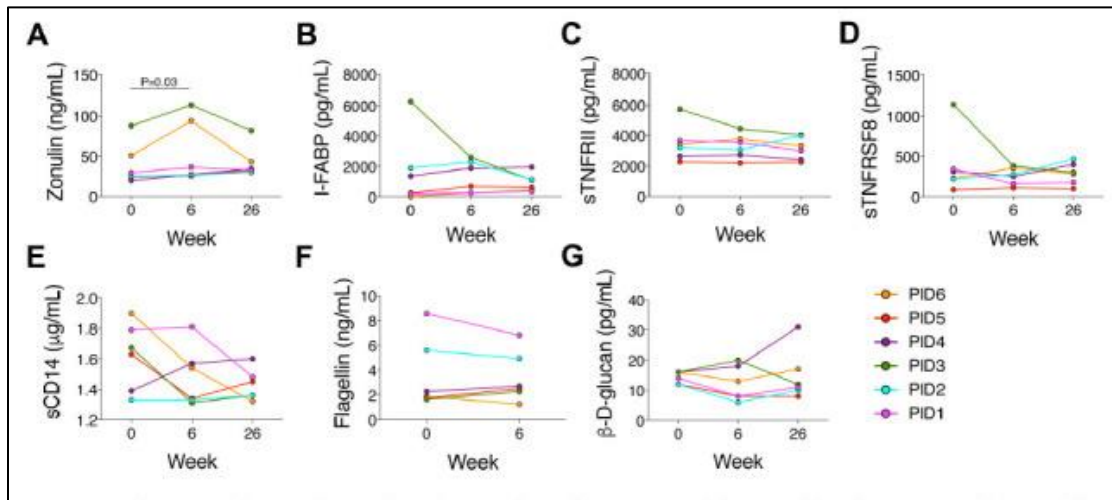
Un punto clave a destacar del estudio de Utay y colaboradores, fue que uno de los pacientes suspendió el ART y esto ocasiono un aumento en los niveles de ARN viral en la semana 6, el cual fue revertido con la reanudación del ART (Utay et al., 2020).

#### 5.2.2.2.2 Efectos en los marcadores de inflamación y translocación microbiana

En uno de los estudios se evaluaron los marcadores de activación inmunitaria, como la expresión CD38 y HLA-DR en las células T CD8<sup>+</sup> y la actividad de la vía de la indoleamina 2,3-dioxigenasa, así como los marcadores de translocación microbiana IL-6 y sCD14, sin embargo, no mostraron cambios significativos después del FMT (Vujkovic-Cvijin et al., 2017).

Por otra parte, en otra investigación se observó un aumento en la concentración de zonulina en la sexta semana, el cual puede un mayor daño o recambio de las uniones estrechas celulares concordantes con la inflamación local de la enfermedad o también podría reflejar una mejor función de la barrera intestinal y una menor supresión de la producción de

zonulina, sin embargo se considera que no hay inflamación sistémica ni recambio de las uniones estrechas debido a los niveles de la proteína transportadora de ácidos grasos intestinales (I-FABP). No obstante, ninguno de los otros marcadores de translocación microbiana mostró cambios significativos (Figura 24) (Utay et al., 2020)



En otra investigación, se determinó una disminución en la proteína transportadora de ácidos grasos intestinales (I-FABP) desde la semana 1 en aquellos pacientes que recibieron capsulas de FMT (Figura 25), no obstante, cabe destacar que las principales diferencias provenían de la capsula del mismo donante (Serrano-Villar et al., 2021).

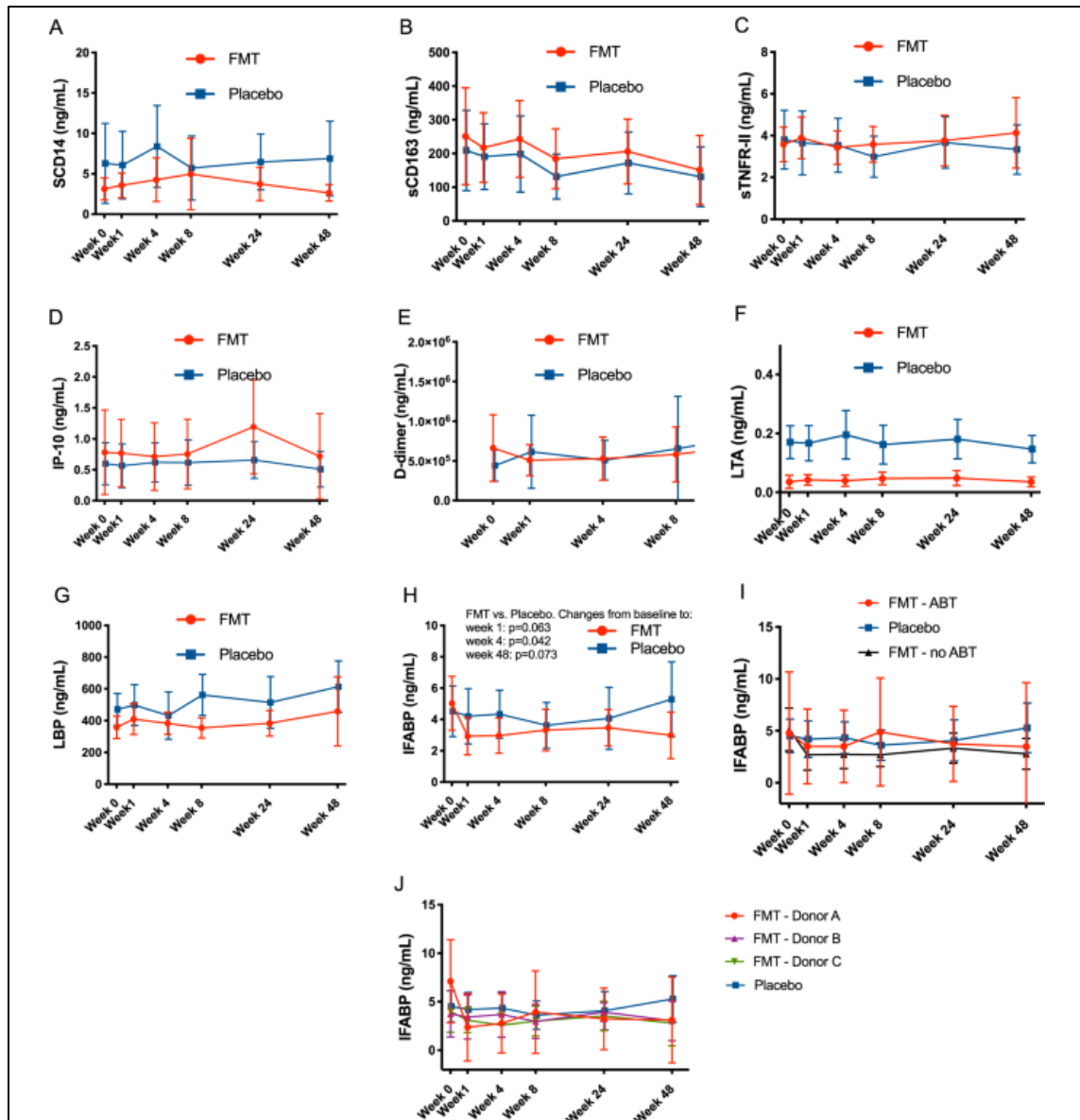


Figura 25. Variación de los niveles de marcadores de translocación microbiana en PWH antes y después de la terapia combinada con FMT y ART (Serrano-Villar et al., 2021)

### 5.2.2.2.3 Efectos en la composición de la microbiota

En el estudio de FMT por colonoscopia se observó que a las dos semanas los PWH cambiaron la composición de la microbiota, la cual era más similar al donante no infectado, observando aumentos de *Faecalibacterium* y Rikenellaceae con una disminución de

Erysipelotrichaceae. Sin embargo, el perfil de cambio no fue tan significativo comparándolo con estudios de infección recurrente por *Clostridium difficile* (Vujkovic-Cvijin et al., 2017).

Del mismo, en el otro estudio, el grupo con FMT tuvo un aumento en los índices de diversidad microbiana alfa en comparación con el grupo placebo y se observó un aumento de bacterias de la familia Lachnospiraceae, que fue la familia injertada con mayor predominancia en las muestras de los donantes. Por lo cual, se logró demostrar que es posible inducir cambios duraderos a nivel de la microbiota intestinal través de una intervención dirigida (Serrano-Villar et al., 2021).

Así mismo, en el estudio de Utay y colaboradores se determinó que la diversidad  $\alpha$  de la microbiota aumento en un 67% de los participantes en las primeras 6 semanas, sin embargo, para la semana 26 de seguimiento la diversidad volvió a disminuir en valores similares al pre-FMT. Cabe destacar que el participante con la diversidad  $\alpha$  más baja y los niveles más altos de los marcadores de translocación microbiana tuvo el mayor cambio en la distribución de la microbiota en la sexta semana. (Utay et al., 2020).

#### 5.2.2.2.4 Estado de salud de los pacientes

En todos los estudios el tratamiento fue bien tolerado por los pacientes, en uno de ellos, los pacientes no presentaron efectos adversos relacionados con el FMT (Vujkovic-Cvijin et al., 2017). Mientras que, en dos estudios se reportaron efectos secundarios leves como náuseas, dolor e hinchazón abdominal (Serrano-Villar et al., 2021; Utay et al., 2020).

En el tratamiento con colonoscopia que se podría considerar como una administración más invasiva que la oral, varios pacientes indican que repetirían el procedimiento nuevamente debido a los beneficios subjetivos para la salud y además mejoraba el olor y aspecto de la materia fecal (Vujkovic-Cvijin et al., 2017).

Así mismo, en los estudios de las cápsulas orales, los pacientes informaron a los investigadores una mejoría del estreñimiento crónico desde el inicio, el cual no fue percibido por el grupo de placebo (Serrano-Villar et al., 2021).

## CONCLUSIONES

La diversidad de la microbiota intestinal en pacientes con VIH se caracteriza por un estado de disbiosis intestinal con una disminución de la diversidad alfa; a nivel de composición se observó una disminución de *Bacteroides* con aumento de *Prevotella* y enterobacterias en comparación con personas no infectadas. Además, la composición también varía según otros factores como ART, el nivel de viremia y la restauración de linfocitos T CD4<sup>+</sup> después del inicio de la ART. Sin embargo, la diversidad no se logra restaurar en pacientes con ART.

Por otra parte, se detallaron los marcadores microbianos asociados a la infección por VIH que se pueden detectar en pacientes con VIH para el monitoreo de la disbiosis intestinal, los cuales se usaron para determinar la efectividad de las terapias combinadas.

Analizando a profundidad cada estudio clínico se puede concluir que los estudios presentaban diferencias en el método de investigación tanto en el tipo de población reclutada como el tipo de terapia combinada, la dosis, administración y composición de los probióticos o del FMT. Sin embargo, los estudios han demostrado que la modulación de la microbiota intestinal puede proporcionar efectos beneficiosos en PWH durante el tratamiento con ART.

En el caso del uso de probióticos, se demostró que el consumo de probióticos genera una mejoría en la composición de la microbiota intestinal que resulta en la disminución o normalización de los marcadores de translocación microbiana y marcadores inflamatorios solubles. En la mayoría de los estudios de probióticos el cambio significativo fue un aumento en los recuentos de células T CD4<sup>+</sup> en sangre periférica, uno de esos estudios demuestra cambios en el recuento de células T CD8<sup>+</sup> y una mayor relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, mientras que otro indica un aumento principalmente del subtipo T<sub>H</sub>17.

En relación con la terapia combinada con FMT, tanto los métodos de administración por medio de colonoscopia y cápsulas orales fueron tratamientos tolerados por los PWH con ART. El tratamiento con colonoscopia produjo un injerto modesto, sin embargo, en los tratamientos con cápsulas orales se demostró un cambio de la microbiota intestinal mayor con cambios en los marcadores de translocación microbiana, indicando que es posible la manipulación de la microbiota de forma segura y no invasiva, no obstante, el efecto se limitó

al período de tratamiento por lo cual es necesario dosis de refuerzo para mantener efectos duraderos en la composición de la microbiota intestinal.

Además, en los tres estudios, los autores indican la recomendación de realizar un tratamiento de pre acondicionamiento con antibióticos y aumentando la dosis total de FMT, siguiendo los pasos del FMT para otras patologías como la infección recurrente por *Clostridium difficile*. Además, realizar más estudios controlados con poblaciones más grandes para determinar la dosis y tiempo óptimo de administración del FMT.

La modulación de la microbiota en FMT no logró una reconstitución en el conteo de células T CD4<sup>+</sup> y células T CD8<sup>+</sup> en sangre periférica ni la relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Cabe señalar, que en uno de los estudios se demostró que la interrupción del ART con la administración de FMT oral eleva los niveles de ARN viral. En relación a los marcadores de translocación microbiana, en uno de los estudios se observa un aumento en la concentración de, mientras que en otro se observó una disminución del I-FABP.

A continuación, se presenta una Cuadro resumen con los principales cambios a nivel de los tres parámetros analizados para cada grupo de terapia combinada:

Tabla 9. Comparación de la eficacia de las terapias de modulación de la microbiota intestinal en PWH con ART (Elaboración propia, 2023).

<b>Parámetro</b>	<b>Probióticos</b>	<b>FMT</b>
<i>Reconstitución del sistema inmunitario (recuento en sangre periférica de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>)</i>	Mejoría, pero no era una reconstitución completa	No
<i>Normalización de los marcadores de translocación microbiana y marcadores inflamatorios solubles</i>	Disminución o normalización de marcadores	Disminución de marcadores, con el aumento de un marcador de translocación microbiana*

<p><i>Normalización de la composición de la microbiota intestinal</i></p>	<p>Mejoría en la composición</p>	<p>Mejoría en la composición, limitada al periodo de tratamiento</p>
---	----------------------------------	--

**Nota:** *El aumento del marcador de zonulina es controversial, debido a que el autor refiere a que no se observa inflamación sistémica en los pacientes\**

Por lo cual el FMT obtuvo en rendimiento bajo en comparación con el uso de probióticos, sin embargo, esto se puede deber a que el injerto no fue completo y los pacientes poseían niveles de disbiosis intestinal durante el tratamiento combinado, adicionando las limitaciones en el conocimiento de la dosis óptima del FMT.

En resumen, a pesar de que los resultados de esta revisión bibliográfica no lograron una reconstitución completa del sistema inmunológico en personas que viven con VIH a través de terapias de modulación de la microbiota, los hallazgos presentan una base sólida para futuros estudios clínicos. La determinación de la composición, dosis y duración óptimas de estas terapias de modulación de la microbiota es un paso crucial en la búsqueda de un estado beneficioso para las personas afectadas por el VIH. Estos resultados abren la puerta a un campo prometedor de investigación que podría mejorar la calidad de vida y el manejo de esta enfermedad, lo que representa un avance significativo en la lucha contra el VIH.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altfeld, M., & Gale Jr, M. (2015). Innate immunity against HIV-1 infection. *Nature Immunology*, 16(6), 554-562. <https://doi.org/10.1038/ni.3157>
- Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz De Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- Andagoya Murillo, J. M., Zambrano Vera, D. R., Alcívar Vera, C. I., & Patiño Zambrano, V. P. (2019). Perfil Epidemiológico del VIH en Latinoamérica. *RECIMUNDO*, 3(1), 232-258. [https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(1\).enero.2018.232-258](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(1).enero.2018.232-258)
- Ashuro, A. A., Lobie, T. A., Ye, D.-Q., Leng, R.-X., Li, B.-Z., Pan, H.-F., & Fan, Y.-G. (2020). Review on the Alteration of Gut Microbiota: The Role of HIV Infection and Old Age. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 36(7), 556-565. <https://doi.org/10.1089/aid.2019.0282>
- Asowata, O. E., Singh, A., Ngoepe, A., Herbert, N., Fardoos, R., Reddy, K., Zungu, Y., Nene, F., Mthabela, N., Ramjit, D., Karim, F., Govender, K., Ndung'u, T., Porterfield, J. Z., Adamson, J. H., Madela, F. G., Manzini, V. T., Anderson, F., Leslie, A., & Kløverpris, H. N. (2021). Irreversible depletion of intestinal CD4+ T cells is associated with T cell activation during chronic HIV infection. *JCI Insight*, 6(22), e146162. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.146162>
- Bandera, A., De Benedetto, I., Bozzi, G., & Gori, A. (2018). Altered gut microbiome composition in HIV infection: Causes, effects and potential intervention. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 13(1), 73-80. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000429>



Bekele Feyissa, Y. (2018). *Impaired response to HBV vaccination in HIV-1 infected children: Immunopathological mechanisms*. Karolinska Institutet.

Blázquez-Bondía, C., Parera, M., Català-Moll, F., Casadellà, M., Elizalde-Torrent, A., Aguiló, M., Espadaler-Mazo, J., Santos, J. R., Paredes, R., & Noguera-Julian, M. (2022). Probiotic effects on immunity and microbiome in HIV-1 discordant patients. *Frontiers in Immunology*, 13, 1066036. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1066036>

Board, N. L., Moskovljevic, M., Wu, F., Siliciano, R. F., & Siliciano, J. D. (2022). Engaging innate immunity in HIV-1 cure strategies. *Nature Reviews Immunology*, 22(8), 499-512. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00649-1>

Brenna, E., & McMichael, A. J. (2022). The Importance of Cellular Immune Response to HIV: Implications for Antibody Production and Vaccine Design. *DNA and Cell Biology*, 41(1), 38-42. <https://doi.org/10.1089/dna.2021.0520>

Ceccarelli, G., Statzu, M., Santinelli, L., Pinacchio, C., Bitossi, C., Cavallari, E. N., Vullo, V., Scagnolari, C., & d'Ettore, G. (2019). Challenges in the management of HIV infection: Update on the role of probiotic supplementation as a possible complementary therapeutic strategy for cART treated people living with HIV/AIDS. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 19(9), 949-965. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1638907>

Chaillon, A., Gianella, S., Dellicour, S., Rawlings, S. A., Schlub, T. E., De Oliveira, M. F., Ignacio, C., Porrachia, M., Vrancken, B., & Smith, D. M. (2020). HIV persists throughout deep tissues with repopulation from multiple anatomical sources. *Journal of Clinical Investigation*, 130(4), 1699-1712. <https://doi.org/10.1172/JCI1134815>

Chen, J., Zhou, T., Zhang, Y., Luo, S., Chen, H., Chen, D., Li, C., & Li, W. (2022). The reservoir of latent HIV. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 945956. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.945956>

Cheru, L. T., Park, E. A., Saylor, C. F., Burdo, T. H., Fitch, K. V., Looby, S., Weiner, J., Robinson, J. A., Hubbard, J., Torriani, M., & Lo, J. (2018). I-FABP Is Higher in People With Chronic HIV Than Elite Controllers, Related to Sugar and Fatty Acid Intake and Inversely Related to Body Fat in People With HIV. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(11), ofy288. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy288>

Cook, R. R., Fulcher, J. A., Tobin, N. H., Li, F., Lee, D., Javanbakht, M., Brookmeyer, R., Shoptaw, S., Bolan, R., Aldrovandi, G. M., & Gorbach, P. M. (2019). Effects of HIV viremia on the gastrointestinal microbiome of young MSM. *AIDS*, 33(5), 793-804. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002132>

Crakes, K. R., & Jiang, G. (2019). Gut Microbiome Alterations During HIV/SIV Infection: Implications for HIV Cure. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1104. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01104>

d'Ettorre, G., Ceccarelli, G., Giustini, N., Serafino, S., Calantone, N., De Girolamo, G., Bianchi, L., Bellelli, V., Ascoli-Bartoli, T., Marcellini, S., Turriziani, O., Brenchley, J. M., & Vullo, V. (2015). Probiotics Reduce Inflammation in Antiretroviral Treated, HIV-Infected Individuals: Results of the "Probio-HIV" Clinical Trial. *PLOS ONE*, 10(9), e0137200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137200>

Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A., & Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>

Dein Terra Mota Ribeiro, A. B., Heimesaat, M. M., & Bereswill, S. (2017). Changes of the intestinal microbiome—Host homeostasis in HIV-infected individuals—A focus on the bacterial gut microbiome. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 7(3), 158-167. <https://doi.org/10.1556/1886.2017.00016>

Dillon, S. M., Lee, E. J., Kotter, C. V., Austin, G. L., Dong, Z., Hecht, D. K., Gianella, S., Siewe, B., Smith, D. M., Landay, A. L., Robertson, C. E., Frank, D. N., & Wilson, C. C. (2014). An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. *Mucosal Immunology*, 7(4), 983-994. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.116>

Dillon, S. M., & Wilson, C. C. (2020). What is the collective effect of aging and HIV on the gut microbiome?: *Current Opinion in HIV and AIDS*, 15(2), 94-100. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000611>

Dubourg, G., Surenaud, M., Lévy, Y., Hüe, S., & Raoult, D. (2017). Microbiome of HIV-infected people. *Microbial Pathogenesis*, 106, 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.05.015>

El-Far, M., & Tremblay, C. L. (2018). Gut microbial diversity in HIV infection post combined antiretroviral therapy: A key target for prevention of cardiovascular disease. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 13(1), 38-44. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000426>

Emadi-Koochak, H., Siami, Z., Zebardast, J., SeyedAlinaghi, S., & Asadollahi-Amin, A. (2019). Effect of probiotic consumption on increasing the CD4+ T cell counts among Iranian patients living with HIV: A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Health Research*, 34(2), 123-133. <https://doi.org/10.1108/JHR-04-2019-0084>

Halaweish, H. F., Boatman, S., & Staley, C. (2022). Encapsulated Fecal Microbiota Transplantation: Development, Efficacy, and Clinical Application. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 826114. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.826114>

Ishizaka, A., Koga, M., Mizutani, T., Parbie, P. K., Prawisuda, D., Yusa, N., Sedohara, A., Kikuchi, T., Ikeuchi, K., Adachi, E., Koibuchi, T., Furukawa, Y., Tojo, A., Imoto, S., Suzuki, Y., Tsutsumi, T., Kiyono, H., Matano, T., & Yotsuyanagi, H. (2021). Unique Gut Microbiome in HIV Patients on Antiretroviral Therapy (ART) Suggests Association with Chronic Inflammation. *Microbiology Spectrum*, 9(1), e00708-21. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00708-21>

Ishizaki, A., Bi, X., Nguyen, L., Matsuda, K., Pham, H., Phan, C., Khu, D., & Ichimura, H. (2017). Effects of Short-Term Probiotic Ingestion on Immune Profiles and Microbial Translocation among HIV-1-Infected Vietnamese Children. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), 2185. <https://doi.org/10.3390/ijms18102185>

Jakobsen, M. R., Olganier, D., & Hiscott, J. (2015). Innate immune sensing of HIV-1 infection: *Current Opinion in HIV and AIDS*, 10(2), 96-102. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000129>

Jandhyala, S. M. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), 8787. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>

Kang, Y., & Cai, Y. (2019). Altered Gut Microbiota in HIV Infection: Future Perspective of Fecal Microbiota Transplantation Therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 35(3), 229-235. <https://doi.org/10.1089/aid.2017.0268>

Kim, C. J., Walmsley, S. L., Raboud, J. M., Kovacs, C., Coburn, B., Rousseau, R., Reinhard, R., Rosenes, R., & Kaul, R. (2016). Can Probiotics Reduce Inflammation and Enhance Gut Immune Health in People Living with HIV: Study Designs for the Probiotic Visbiome for Inflammation and Translocation (PROOV IT) Pilot Trials. *HIV Clinical Trials*, *17*(4), 147-157. <https://doi.org/10.1080/15284336.2016.1184827>

Krebs, S. J., & Ananworanich, J. (2016). Immune activation during acute HIV infection and the impact of early antiretroviral therapy: *Current Opinion in HIV and AIDS*, *11*(2), 163-172. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000228>

Lee, S. C., Chua, L. L., Yap, S. H., Khang, T. F., Leng, C. Y., Raja Azwa, R. I., Lewin, S. R., Kamarulzaman, A., Woo, Y. L., Lim, Y. A. L., Loke, P., & Rajasuriar, R. (2018). Enrichment of gut-derived *Fusobacterium* is associated with suboptimal immune recovery in HIV-infected individuals. *Scientific Reports*, *8*(1), 14277. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32585-x>

Liu, J., Williams, B., Frank, D., Dillon, S. M., Wilson, C. C., & Landay, A. L. (2017). Inside Out: HIV, the Gut Microbiome, and the Mucosal Immune System. *The Journal of Immunology*, *198*(2), 605-614. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601355>

Lozupone, C. A., Li, M., Campbell, T. B., Flores, S. C., Linderman, D., Gebert, M. J., Knight, R., Fontenot, A. P., & Palmer, B. E. (2013). Alterations in the Gut Microbiota Associated with HIV-1 Infection. *Cell Host & Microbe*, *14*(3), 329-339. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.08.006>

Lozupone, C. A., Rhodes, M. E., Neff, C. P., Fontenot, A. P., Campbell, T. B., & Palmer, B. E. (2014). HIV-induced alteration in gut microbiota: Driving factors, consequences, and

effects of antiretroviral therapy. *Gut Microbes*, 5(4), 562-570.  
<https://doi.org/10.4161/gmic.32132>

Lu, W., Feng, Y., Jing, F., Han, Y., Lyu, N., Liu, F., Li, J., Song, X., Xie, J., Qiu, Z., Zhu, T., Routy, B., Routy, J.-P., Li, T., & Zhu, B. (2018). Association Between Gut Microbiota and CD4 Recovery in HIV-1 Infected Patients. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1451.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01451>

Melo, B. D. O. D., Rodrigues, L. X. D. B., Monteiro, J. D. M., Arruda, M. O., & Bomfim, M. R. Q. (2018). Epidemiologia e aspectos imunopatológicos do vírus da imunodeficiência humana (HIV): Revisão de literatura. *Revista Ceuma Perspectivas*, 31(1), 86.  
<https://doi.org/10.24863/rccp.v31i1.184>

Ministerio de Salud. (2021). *Medición del Gasto de la Respuesta Nacional ante el VIH y el SIDA*.  
<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca/material-educativo/material-publicado/indicadores-en-salud/indicadores-de-proteccion-financiera-en-salud/4881-medicion-del-gasto-de-la-respuesta-nacional-ante-el-vih-y-sida-2020/file>

Miranda, V. R. M. (2017). El intestino en el proceso salud/enfermedad. *Rev Cubana Pediatr.*

Monaco, C. L., Gootenberg, D. B., Zhao, G., Handley, S. A., Ghebremichael, M. S., Lim, E. S., Lankowski, A., Baldrige, M. T., Wilen, C. B., Flagg, M., Norman, J. M., Keller, B. C., Luévano, J. M., Wang, D., Boum, Y., Martin, J. N., Hunt, P. W., Bangsberg, D. R., Siedner, M. J., ... Virgin, H. W. (2016). Altered Virome and Bacterial Microbiome in Human Immunodeficiency Virus-Associated Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cell Host & Microbe*, 19(3), 311-322. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.02.011>

Nganou-Makamdop, K., Talla, A., Sharma, A. A., Darko, S., Ransier, A., Laboune, F., Chipman, J. G., Beilman, G. J., Hoskuldsson, T., Fourati, S., Schmidt, T. E., Arumugam, S., Lima, N. S., Moon, D., Callisto, S., Schoepfoerster, J., Tomalka, J., Mugenyi, P., Ssali, F., ... Douek, D. C. (2021). Translocated microbiome composition determines immunological outcome in treated HIV infection. *Cell*, *184*(15), 3899-3914.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.023>

Noguera-Julian, M., Rocafort, M., Guillén, Y., Rivera, J., Casadellà, M., Nowak, P., Hildebrand, F., Zeller, G., Parera, M., Bellido, R., Rodríguez, C., Carrillo, J., Mothe, B., Coll, J., Bravo, I., Estany, C., Herrero, C., Saz, J., Sirera, G., ... Paredes, R. (2016). Gut Microbiota Linked to Sexual Preference and HIV Infection. *EBioMedicine*, *5*, 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.01.032>

Nowak, P., Troseid, M., Avershina, E., Barqasho, B., Neogi, U., Holm, K., Hov, J. R., Noyan, K., Vesterbacka, J., Svärd, J., Rudi, K., & Sönnernborg, A. (2015). Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection. *AIDS*, *29*(18), 2409-2418. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000869>

OPS. (2020). *Los casos nuevos de infección por el VIH aumentaron más del 20% en América Latina en la última década*. Organización Panamericana de Salud. <https://www.paho.org/es/noticias/30-11-2020-casos-nuevos-infeccion-por-vih-aumentaron-mas-20-america-latina-ultima-decada>

Osuji, F. N., Onyenekwe, C. C., Ahaneku, J. E., & Ukibe, N. R. (2018). The effects of highly active antiretroviral therapy on the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV infected subjects. *Journal of Biomedical Science*, *25*(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0490-9>

Parbie, P. K., Mizutani, T., Ishizaka, A., Kawana-Tachikawa, A., Runtuwene, L. R., Seki, S., Abana, C. Z.-Y., Kushitor, D., Bonney, E. Y., Ofori, S. B., Uematsu, S., Imoto, S., Kimura, Y., Kiyono, H., Ishikawa, K., Ampofo, W. K., & Matano, T. (2021). Dysbiotic Fecal Microbiome in HIV-1 Infected Individuals in Ghana. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*, 646467. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.646467>

Peterson, C. T., Sharma, V., Elmén, L., & Peterson, S. N. (2015). Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clinical and Experimental Immunology*, *179*(3), 363-377. <https://doi.org/10.1111/cei.12474>

Presti, R. M., Yeh, E., Williams, B., Landay, A., Jacobson, J. M., Wilson, C., Fichtenbaum, C. J., Utay, N. S., Dube, M. P., Klingman, K. L., Estes, J. D., Flynn, J. K., Loftin, A., Brenchley, J. M., Andrade, A., Kitch, D. W., & Overton, E. T. (2021). A Randomized, Placebo-Controlled Trial Assessing the Effect of VISBIOME ES Probiotic in People With HIV on Antiretroviral Therapy. *Open Forum Infectious Diseases*, *8*(12), ofab550. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab550>

Rajasuriar, R., Wright, E., & Lewin, S. R. (2015). Impact of antiretroviral therapy (ART) timing on chronic immune activation/inflammation and end-organ damage: *Current Opinion in HIV and AIDS*, *10*(1), 35-42. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000118>

Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G., Gasbarrini, A., & Mele, M. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, *7*(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>

Rodriguez, P. (2018). Aspectos Epidemiológicos del Virus de Inmunodeficiencia Humana en Costa Rica. *Revista Costarricense de Salud Pública*, *27*(2), 118-126.



Rousseau, R. K., Walmsley, S. L., Lee, T., Rosenes, R., Reinhard, R. J., Malazogu, F., Benko, E., Huibner, S., Kovacs, C. M., Singer, J., Kim, C. J., & Kaul, R. (2022). Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Trial of De Simone Formulation Probiotic During HIV-Associated Suboptimal CD4+ T Cell Recovery. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *89*(2), 199-207. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002840>

Ruiz Sternberg, Á. M., & Barajas Sandoval, E. (2020). VIH/SIDA, la pandemia del cambio de milenio. *Medicina*, *42*(2), 283-297. <https://doi.org/10.56050/01205498.1522>

Ruiz-Briseño, M. D. R., De Arcos-Jiménez, J. C., Ratkovich-González, S., Sánchez-Reyes, K., González-Hernández, L. A., Andrade-Villanueva, J. F., & Alvarez-Zavala, M. (2020). Association of intestinal and systemic inflammatory biomarkers with immune reconstitution in HIV+ patients on ART. *Journal of Inflammation*, *17*(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12950-020-00262-4>

Russo, E., Nannini, G., Sterrantino, G., Kiros, S. T., Pilato, V. D., Coppi, M., Baldi, S., Niccolai, E., Ricci, F., Ramazzotti, M., Pallecchi, M., Lagi, F., Rossolini, G. M., Bartoloni, A., Bartolucci, G., & Amedei, A. (2022). Effects of viremia and CD4 recovery on gut “microbiome-immunity” axis in treatment-naïve HIV-1-infected patients undergoing antiretroviral therapy. *World Journal of Gastroenterology*, *28*(6), 635-652. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i6.635>

Serrano-Villar, S., Talavera-Rodríguez, A., Gosalbes, M. J., Madrid, N., Pérez-Molina, J. A., Elliott, R. J., Navia, B., Lanza, V. F., Vallejo, A., Osman, M., Dronda, F., Budree, S., Zamora, J., Gutiérrez, C., Manzano, M., Vivancos, M. J., Ron, R., Martínez-Sanz, J., Herrera, S., ... Moreno, S. (2021). Fecal microbiota transplantation in HIV: A pilot placebo-controlled study. *Nature Communications*, *12*(1), 1139. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21472-1>

Stiksrud, B., Nowak, P., Nwosu, F. C., Kvale, D., Thalme, A., Sonnerborg, A., Ueland, P. M., Holm, K., Birkeland, S.-E., Dahm, A. E. A., Sandset, P. M., Rudi, K., Hov, J. R., Dyrhol-Riise, A. M., & Trøseid, M. (2015). Reduced Levels of D-dimer and Changes in Gut Microbiota Composition After Probiotic Intervention in HIV-Infected Individuals on Stable ART. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *70*(4), 329-337. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000784>

Tenore, S. D. B., Avelino-Silva, V. I., Costa, P. R., Franco, L. M., Sabino, E. C., Kalil, J., Cerqueira, N. B., Nakagawa, Z., & Kallas, E. G. (2020). Immune effects of *Lactobacillus casei* Shirota in treated HIV-infected patients with poor CD4+ T-cell recovery. *AIDS*, *34*(3), 381-389. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002420>

Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, *474*(11), 1823-1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>

Tincati, C., Merlini, E., Ancona, G., & Marchetti, G. (2019). Biomarkers of aging in HIV: Inflammation and the microbiome. *European Geriatric Medicine*, *10*(2), 175-182. <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0145-0>

UNAIDS. (2022). *Global HIV & AIDS statistics—Fact sheet*. *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)*. UNAIDS. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>

Utay, N. S., Monczor, A. N., Somasunderam, A., Lupo, S., Jiang, Z.-D., Alexander, A. S., Finkelman, M., Vigil, K. J., Lake, J. E., Hanson, B., DuPont, H. L., & Arduino, R. C. (2020). Evaluation of Six Weekly Oral Fecal Microbiota Transplants in People with HIV. *Pathogens and Immunity*, *5*(1), 364. <https://doi.org/10.20411/pai.v5i1.388>

Villar-García, J., Güerri-Fernández, R., Moya, A., González, A., Hernández, J. J., Lerma, E., Guelar, A., Sorli, L., Horcajada, J. P., Artacho, A., D'Auria, G., & Knobel, H. (2017). Impact of probiotic *Saccharomyces boulardii* on the gut microbiome composition in HIV-treated patients: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *PLOS ONE*, *12*(4), e0173802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173802>

Vujkovic-Cvijin, I., Rutishauser, R. L., Pao, M., Hunt, P. W., Lynch, S. V., McCune, J. M., & Somsouk, M. (2017). Limited engraftment of donor microbiome via one-time fecal microbial transplantation in treated HIV-infected individuals. *Gut Microbes*, *8*(5), 440-450. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1334034>

Williams, B., Landay, A., & Presti, R. M. (2016). Microbiome alterations in HIV infection a review: Microbiome changes in HIV. *Cellular Microbiology*, *18*(5), 645-651. <https://doi.org/10.1111/cmi.12588>

Wlodarska, M., Luo, C., Kolde, R., d'Hennezel, E., Annand, J. W., Heim, C. E., Krastel, P., Schmitt, E. K., Omar, A. S., Creasey, E. A., Garner, A. L., Mohammadi, S., O'Connell, D. J., Abubucker, S., Arthur, T. D., Franzosa, E. A., Huttenhower, C., Murphy, L. O., Haiser, H. J., ... Xavier, R. J. (2017). Indoleacrylic Acid Produced by Commensal *Peptostreptococcus* Species Suppresses Inflammation. *Cell Host & Microbe*, *22*(1), 25-37.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.007>

Wong, J. K., & Yukl, S. A. (2016). Tissue reservoirs of HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS*, *11*(4), 362-370. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000293>

Xiao, Q., Yu, F., Yan, L., Zhao, H., & Zhang, F. (2022). Alterations in circulating markers in HIV/AIDS patients with poor immune reconstitution: Novel insights from microbial

translocation and innate immunity. *Frontiers in Immunology*, 13, 1026070. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1026070>

Xie, Y., Sun, J., Wei, L., Jiang, H., Hu, C., Yang, J., Huang, Y., Ruan, B., & Zhu, B. (2021). Altered gut microbiota correlate with different immune responses to HAART in HIV-infected individuals. *BMC Microbiology*, 21(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02074-1>

Zain, N. M. M., Ter Linden, D., Lilley, A. K., Royall, P. G., Tsoka, S., Bruce, K. D., Mason, A. J., Hatton, G. B., Allen, E., Goldenberg, S. D., & Forbes, B. (2022). Design and manufacture of a lyophilised faecal microbiota capsule formulation to GMP standards. *Journal of Controlled Release*, 350, 324-331. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.08.012>

Zevin, A. S., McKinnon, L., Burgener, A., & Klatt, N. R. (2016). Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation: *Current Opinion in HIV and AIDS*, 11(2), 182-190. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000234>

Zhuang, L., Chen, H., Zhang, S., Zhuang, J., Li, Q., & Feng, Z. (2019). Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 17(1), 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2018.10.002>

Zicari, S., Sessa, L., Cotugno, N., Ruggiero, A., Morrocchi, E., Concato, C., Rocca, S., Zangari, P., Manno, E., & Palma, P. (2019). Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART. *Viruses*, 11(3), 200. <https://doi.org/10.3390/v11030200>