



◇ Artículo de revisión

A 30 años de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

José Juan Terrazas-Estrada

Infectólogo de Adultos. Servicio de Infectología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. México, D.F.

PALABRAS CLAVE:

SIDA, VIH, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, México.

Resumen

A 30 años de haberse descrito los primeros casos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o VIH, y a pesar de grandes avances en el diagnóstico, tratamiento y prevención, la infección se ha diseminado a todos los países del planeta.

La rapidez con que se desarrolló el primer fármaco antiretroviral y la eficacia y variedad de los actuales es simplemente espectacular. Los tratamientos combinados altamente efectivos, han cambiado dramáticamente la evolución natural de la enfermedad, pasando de ser una infección progresiva con una letalidad cercana al 100%, a una infección crónica controlable.

Sin embargo, persisten dos grandes retos: la disponibilidad del tratamiento a pacientes de países en desarrollo y el desarrollo de una vacuna efectiva.

KEYWORDS:

AIDS, HIV, infection by human immunodeficiency virus, Mexico

Thirty years since the Human Immunodeficiency Virus Infection

Abstract

After 30 years since the first cases of HIV infection were reported, and despite of huge progress in diagnostics, treatment and prevention, the disease has spreaded to every country in the world.

During these years, several highly effective antiretroviral drugs have been developed. The newest combined treatments have dramatically changed the natural history of the disease, from a progressive and lethal infection, to a chronic one.

However, two mayor challenges remain: the availability of treatments to all infected patients from developing countries, and an effective vaccine.

Correspondencia: Dr. José Juan Terrazas Estrada. Seris y Zaachila SN, Colonia La Raza, C.P. 02990, Delegación Azcapotzalco, México, D. F. Teléfono: 57821088, ext: 23050. Correo electrónico: juan.terrazas@imss.gob.

Historia

En 1981 se informó sobre un grupo de hombres homosexuales -previamente sanos- con neumonía por *Pneumocystis carinii* y sarcoma de Kaposi. Dos años después se identificó el agente causal: un retrovirus a la postre denominado *virus de la inmunodeficiencia humana* o VIH y tres años después se describió el VIH-2 en EU. En 1985 se desarrolló la primera prueba diagnóstica para el VIH-1 y en 1987 ya se contaba con el primer antiretroviral: zidovudina (AZT). El tratamiento evolucionó y nueve años después se dispuso del tratamiento combinado, conocido como *antirretroviral altamente efectivo* (HAART, por sus siglas en inglés), con el que cambió radicalmente la historia natural de la enfermedad, reduciendo significativamente la mortalidad, la progresión a SIDA y las hospitalizaciones.^{1,2}

El origen

Estudios filogenéticos sugieren que el VIH evolucionó a partir de un lentivirus que de manera natural infecta a primates africanos: el virus de la inmunodeficiencia en simios (VIS). Contrario a la impresión de que el VIS no ocasiona inmunodepresión, estudios recientes sugieren que en simios ocasiona un síndrome parecido al de inmunodeficiencia adquirida humana, con sus respectivos efectos negativos en la salud, reproducción y sobrevivencia de los chimpancés.³

Epidemiología

La infección por el VIH se ha diseminado todos los países del planeta. Hasta diciembre de 2010, había 33 millones de personas viviendo con infección por VIH/SIDA, y más de 35 millones habían muerto desde el inicio de la epidemia. De los 33 millones, más de la mitad son mujeres, 2.5 millones son niños y 22.5 millones viven en África. Sólo en 2009, hubo 2.6 millones de casos nuevos y 1.8 millones de muertes por esta causa. Se estima que diario se infectan 7000 personas, la mayoría de los cuales son jóvenes, mujeres y niños.⁴

Aproximadamente 10% de la población mundial vive en el sub Sahara; sin embargo, esta región tiene 64% de la población mundial con infección por VIH. Todos los países en esta región

tienen prevalencia de infección por VIH por arriba de 5%, y algunos de 25%. Después de Africa, la región del Caribe tiene la segunda mayor prevalencia de infección por VIH.⁵ En la **Tabla 1** se muestran las estadísticas principales de la infección por VIH/SIDA en México.

Mecanismos de transmisión

Los principales mecanismos de transmisión son:

Contacto sexual: Aproximadamente 80% de todos los casos son adquiridos por relaciones heterosexuales.

Parenteral: La adicción a drogas intravenosas es una de las principales causas de infección por VIH en Europa central y oriental, y en algunos países de Asia.⁶ La prevalencia de infección por VIH entre adictos a drogas intravenosas se ha estimado entre 20% y 40%.⁷

Perinatal: Debido a la elevada prevalencia de infección por VIH en mujeres, el riesgo de transmisión perinatal es alto. El producto puede infectarse in útero, al nacimiento o durante la amamentación. La transmisión de madre a hijo origina 90% de los casos de infección infantil.

Etapas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Transmisión del virus: La infección por el VIH se adquiere por vía sexual, exposición a sangre contaminada o transmisión perinatal. La frecuencia de estos modos de transmisión varía entre países y su contribución relativa ha cambiado con el

♦ **Tabla 1.** Principales estadísticas de la infección por VIH/SIDA en México.

Personas adultas (15-49 años) viviendo con VIH (Estimación 2010)	225,000
Prevalencia de VIH en adultos (Estimación 2010)	0.38%
Casos de SIDA acumulados (1983 - 2011*)	149,883
Casos de SIDA en 2011*	1679
Detecciones de VIH acumuladas (1985 - 2011*)	34,976
Detecciones de VIH en 2011*	1544
Defunciones por SIDA hasta 2009	5,121
Tasa de mortalidad 2009 por 100 mil habitantes	4.8

*Hasta el 30 de junio del 2011. Fuente: Centro Nacional para la Prevención y el Control de VIH/SIDA. http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/2011/casos_acumulados_junio2011.pdf.

tiempo. Los factores de riesgo para transmisión del VIH son la carga viral, ausencia de circuncisión, presencia de enfermedades de transmisión sexual ulceradas, número de parejas sexuales, relación sexual sin protección y factores genéticos. La eficiencia de transmisión es aproximadamente la misma de hombres a mujeres que de mujeres a hombres; sin embargo, la transmisión es cuatro veces mayor en pacientes con úlceras genitales.

Infección primaria: También llamada infección aguda por VIH o síndrome de seroconversión aguda. La presencia de síntomas durante la infección primaria ocurre en muchos pacientes y cuando estos duran más de 14 días parece correlacionar con una progresión más rápida a SIDA.⁸

Igualmente una viremia persistentemente detectable o niveles plasmáticos elevados ($>1 \times 10^5$ Eq/mL) después de la infección primaria son predictores importantes para el desarrollo de SIDA.

Seroconversión: Esta ocurre entre las cuatro y 10 semanas después de la exposición y 95% ha seroconvertido a los seis meses.

Etapas de latencia clínica con o sin linfadenopatía generalizada persistente: El periodo de enfermedad temprana comprende los seis meses posteriores a la seroconversión. Durante este periodo asintomático, la exploración física es generalmente negativa, excepto por la posible "linfadenopatía generalizada persistente", definida como adenomegalias en por lo menos dos sitios no contiguos, en las cuales se pueden identificar altas concentraciones de VIH. El tejido linfoide es el mayor reservorio de VIH debido a que filtran y "atrapan" virus libres y linfocitos CD4 infectados. Con la progresión de la enfermedad, la arquitectura del ganglio se pierde y más VIH es liberado al torrente sanguíneo.⁹ En esta etapa asintomática existe una elevada replicación viral con destrucción de un promedio de 10^9 linfocitos CD4 diario.¹⁰ Después del primer año, la pérdida de linfocitos CD4 varía de 30 a 90/mm³ cada año. La vida media del VIH en suero es 1.2 días, cerca de 24 horas intracelularmente, y aproximadamente seis horas extracelularmente.

Infección sintomática temprana: Previamente conocida como 'complejo relacionada a SIDA' y más recientemente correspondiente a la Clase B de la clasificación de los CDC de 1993 (**Tabla 2**). Estas condiciones clínicas no son exclusivas de la infección por VIH, y no son definitorias de SIDA.

SIDA (linfocitos CD4 menor de 200/mm³ con o sin síntomas): Las condiciones definitorias de

◇ **Tabla 2.** Clasificación de la infección por VIH en adolescentes y adultos.

Linfocitos CD4	Categorías clínicas		
	A Asintomático, LGP* o infección aguda por VIH	B Sintomático (no A no C)	C Condiciones definitorias de SIDA
$>500/\text{mm}^3$ ($\geq 29\%$)	A1	B1	C1
200-499/mm ³ (14-28%)	A2	B2	C2
$<200/\text{mm}^3$ ($<14\%$)	A3	B3	C3

*Linfadenopatía Generalizada Persistente. Todos los pacientes con linfocitos CD4 $<200/\text{mm}^3$ o categoría clínica C (A3, B3, C1-C3) son reportados como SIDA.

1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR Dec 18, 1992/41(RR-17).

SIDA se enumeran en la **Tabla 3**, de acuerdo con la clasificación de los CDC de 1993. El tiempo promedio desde el inicio de la inmunodepresión severa (<200 linfocitos CD4/mm³) a la aparición de una condición clínica definitoria de SIDA es de 12 a 18 meses en personas sin tratamiento antirretroviral.

Infección avanzada por el VIH: caracterizada por linfocitos CD4 menor de 50/mm³. Sin tratamiento antirretroviral el promedio de supervivencia es de 12 a 18 meses.

Situaciones especiales

Algunos pacientes pueden permanecer estables y asintomáticos por varios años sin tratamiento antirretroviral. Los mecanismos por los cuales ocurre este tipo de control natural se desconocen, pero parecen ser altamente efectivos.

Pacientes no progresores: Para que un paciente se considere no progresor, lo que ocurre en 4% a 7% de los casos, debe tener por lo menos 10 años con infección por VIH, ningún tratamiento antirretroviral, ausencia de síntomas y linfocitos CD4 $>500/\text{mm}^3$.¹¹

Controladores elite: Son individuos con infección por VIH con carga viral no detectable y niveles altos de linfocitos CD4. Ninguno de 63 individuos con esta condición registrados en los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos han progresado después de un promedio de seguimiento de 19 años.¹²

Tratamiento antirretroviral

Gracias al esfuerzo de múltiples organizaciones (UNAIDS, OMS, *The Global Fund for AIDS*,

◊ **Tabla 3.** Condiciones clínicas definitorias de SIDA.

Categoría clínica B, algunas condiciones sintomáticas en un adulto o adolescente con infección por VIH.

- Angiomatosis bacilar
- Candidiasis orofaríngea
- Candidiasis vulvovaginal; persistente, frecuente o que responde pobremente al tratamiento
- Displasia cervical (moderada o severa)/carcinoma cervical in situ.
- Síntomas constitucionales, como fiebre (38.5°C) o diarrea por más de un mes
- Leucoplaquia pilosa oral
- Herpes zoster, por lo menos dos episodios distintos o más de un dermatomo.
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Listeriosis
- Enfermedad inflamatoria pélvica
- Neuropatía periférica

- Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones
- Candidiasis esofágica
- Cáncer cervical invasivo
- Coccidioidomycosis diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis crónica intestinal*
- Enfermedad por citomegalovirus (diferente a enfermedad hepática, esplénica o ganglionar)
- Encefalopatía relacionada al VIH
- Herpes simple: úlcera (s) crónica (s)*, o bronquitis, pneumonitis o esofagitis
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Isosporiasis intestinal crónica*
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma inmunoblástico
- Linfoma primario cerebral
- Complejo *Mycobacterium avium* o *M. kansasii*, diseminado o extrapulmonar
- *Mycobacterium tuberculosis* (pulmonar o extrapulmonar)
- Otras especies de micobacterias diseminadas o extrapulmonares
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*
- Neumonía recurrente
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Salmonelosis recurrente
- Toxoplasmosis cerebral

*Por más de un mes de duración.

Tuberculosis and Malaria así como al PEPFAR -*Presidents's Emergency Plan for AIDS Relief*-, entre otras) hacia finales de 2009 la cobertura de tratamiento antirretroviral en países de bajos y medianos ingresos alcanzó 35% de un total de 15 millones

de individuos que lo necesitan.^{13,14} El desarrollo de antirretrovirales genéricos ha incrementado su disponibilidad en algunos países en desarrollo.

Inicio del tratamiento

Un aspecto que ha recibido mucha atención es cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes asintomáticos. Hay fuerte evidencia de que el tratamiento debe iniciarse antes de que el conteo de linfocitos CD4 baje de 350/mm³ y quizá antes que baje de 500; con lo anterior se ha evitado la progresión a SIDA y muerte más efectivamente. Una ventaja adicional del tratamiento temprano es la reducción del riesgo de transmisión del VIH a otros. En un estudio prospectivo observacional en África, las parejas VIH negativas de individuos con tratamiento antirretroviral tuvieron cinco veces menos probabilidades de adquirir la infección comparados con aquellos cuyas parejas sexuales no lo estaban recibiendo. Las guías de tratamiento de la OMS de 2010 recomiendan que todos los pacientes asintomáticos con un conteo de linfocitos CD4 de <350 cel/mm³ inician tratamiento antirretroviral.¹⁵

Actualmente las opciones de tratamiento recomendadas en pacientes vírgenes a tratamiento y asintomáticos, están basados en:¹⁶

- a. Un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: tenofovir/emtricitabina más efavirenz; o
- b. Inhibidores de proteasa: atazanavir más tenofovir/emtricitabina o darunavir más tenofovir/emtricitabina. (Estos dos esquemas requieren de un “booster” con ritonavir); o
- c. Inhibidor de integrasa: raltegravir más tenofovir/emtricitabina.

Para las pacientes embarazadas: zidovudina/lamivudina más lopinavir más ritonavir o abacavir más lamivudina más efavirenz o atazanavir.

Tratamiento en pacientes previamente tratados

Con el uso de los nuevos antirretrovirales se han logrado tasas de supresión viral sin precedentes. Por ejemplo, en el estudio TRIO, 86% de los pacientes tratados con raltegravir, etravirine y darunavir (más otro si estaba indicado) lograron cargas virales no detectables.^{17,18} Después de 24 años de haberse desarrollado el primer antirretroviral,

♦ **Tabla 4.** Antirretrovirales actuales para el tratamiento de la infección por VIH y SIDA.¹⁸

Genérico, farmacéutica	Presentación	Dosis recomendada en adultos
Nucleósidos/Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR)		
Sulfato de abacavir (GlaxoSmithKline)	Tabletas 300 mg	300 mg dos veces día o 600 mg diario
Sulfato de abacavir/lamivudina (GlaxoSmithKline)	Tabletas 600/300 mg	1 tableta diario
Sulfato de abacavir/lamivudina/zidovudina (GlaxoSmithKline)	Tabletas 300/150/300 mg	1 tableta dos veces al día
Didanosina (ddi) (Bristol Myers Squibb Oncology/Immunology)	Cápsulas con capa entérica de liberación prolongada 125, 200, 250, 400 mg	Cápsula de liberación prolongada: <60 kg: 250 mg una vez día ≥60 kg: 400 mg una vez día Con tenofovir TDF: <60 kg: 200 mg/día ≥60 kg: 250 mg/día
Emtricitabina (Gilead Sciences)	Cápsulas 200 mg	1 cápsula diario
Lamivudina (3TC) (GlaxoSmithKline)	Tabletas 150, 300 mg	150 mg dos veces día o 300 mg día
Lamivudina/zidovudina (GlaxoSmithKline)	Tabletas 150/300 mg	1 tableta dos veces día
Stavudina (d4T) (Bristol Myers Squibb Oncology/Immunology)	Cápsulas 15, 20, 30 y 40 mg	<60 kg: 30 mg dos veces día ≥60 kg: 40 mg dos veces día
Fumarato de Tenofovir disoproxil (Gilead Sciences)	Tabletas 300 mg	1 tableta diario
Fumarato de Tenofovir disoproxil/emtricitabina (Gilead Sciences)	Tabletas 300/200 mg	1 tableta diario
Zidovudina (AZT) (GlaxoSmithKline)	Cápsulas 100 mg Tabletas 300 mg Solución IV 10 mg/ml	200 mg tres veces día o 300 mg dos veces día
Genérico, farmacéutica	Presentación	Dosis recomendada en adultos
Inhibidores No-nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNR)		
Mesilato de delavirdina (Pfizer)	Tabletas 100, 200 mg	400 mg tres veces al día
Efavirenz (Bristol Myers Squibb)	Cápsulas 50, 100, 200 mg Tabletas 600 mg	600 mg día por la noche
Etravirine (Tibotec)	Tabletas 100 mg	200 mg dos veces día
Nevirapine (Boehringer Ingelheim)	Tabletas 200 mg	200 mg diario por 2 semanas, después 200 mg dos veces día
Inhibidores de proteasa (IP)		
Sulfato de atazanavir (Bristol Myers Squibb)	Cápsulas 100, 150, 200, 300 mg	Pacientes sin IP previos: 400 mg día Pacientes con tratamiento previo o con tenofovir: 300 mg + 100 mg de ritonavir día Pacientes sin tratamiento previo en combinación con efavirenz: 400 mg + 100 mg de ritonavir día
Etanolato de Darunavir (Tibotec)	Tabletas 400 y 600 mg	Pacientes con tratamiento previo: 600 mg dos veces día + 100 mg de ritonavir dos veces día Pacientes sin tratamiento previo: 800 mg día + 100 mg de ritonavir día
Fosamprenavir (GlaxoSmithKline/Vertex)	Tabletas 700 mg	Pacientes sin tratamiento previo: 1400 mg dos veces día 700 mg dos veces día + 100 mg de ritonavir dos veces día o 1400 mg día + 200 mg ó 100 mg de ritonavir IP previo: 700 mg dos veces día + 100 mg de ritonavir dos veces día Coadministrado con efavirenz: 700 mg + 100 mg de ritonavir dos veces día 1400 mg + 300 mg de ritonavir día

Sulfato de indinavir (Merck)	Cápsulas de 100, 200, 333, 400 mg	800 mg tres veces día 800 mg + 100 mg o 200 mg de ritonavir dos veces día
Lopinavir/ritonavir (Abbott)	Tabletas 200/50 mg	2 tabletas dos veces día 4 tabletas diario
Mesilato de nelfinavir (Pfizer)	Tabletas 250, 625 mg	750 mg tres veces día
Ritonavir (Abbott)	Cápsulas 100 mg	600 mg dos veces día (cuando se usa como único IP)
Mesilato de Saquinavir (Roche)	200 mg HGC Tabletas 500 mg	400 mg + 400 mg de ritonavir dos veces día 1000 mg con 100 mg de ritonavir dos veces día
Tipranavir (Boehringer Ingelheim)	SGC 250 mg	500 mg + 200 mg de ritonavir dos veces día
Inhibidores de la fusión		
Enfuvirtide (Roche/Trimeris)	Vial con polvo liofilizado con 108 mg	90 mg (ml) SC dos veces día
Antagonistas del co-receptor CCR5		
Maraviroc (Pfizer)	Tabletas 150, 300 mg	150, 300 o 600 mg día dependiendo con que medicamento se administre
Inhibidores de la integrasa del VIH		
Raltegravir (Merck)	Tabletas 400 mg	1 tableta dos veces día
Otras combinaciones		
Efavirenz/emcitabine/tenofovir (Gilead Sciences/Bristol-Meyers Squibb)	Tabletas 600/200/300 mg	1 tableta día

el número y efectividad de los actuales antirretrovirales es francamente asombroso. En la **Tabla 4** se enumeran la mayoría de los antirretrovirales disponibles a la fecha.

Monitoreo del tratamiento

El seguimiento por laboratorio puede alertar al clínico con respecto a efectos adversos del tratamiento, la emergencia de resistencia o la disminución de linfocitos CD4, y con ello establecer cambios en el tratamiento antirretroviral oportunamente. Las guías iniciales de la OMS recomendaban que la determinación de linfocitos CD4 podría ser suficiente para monitorizar la respuesta al tratamiento farmacológico; sin embargo, actualmente es claro que es necesaria la determinación de carga viral para poder cambiar el tratamiento antiviral con conteos más altos de linfocitos CD4. Las guías de la OMS de 2006 indican que la determinación de carga viral es un parte importante de los criterios de falla al tratamiento. No recomienda cambiar el tratamiento antirretroviral a menos que la carga viral sea mayor de 10 000 copias/mL.¹⁹

Adherencia al tratamiento

Para lograr la supresión viral y evitar el desarrollo de resistencia, se requiere un alto nivel de adherencia al tratamiento,²⁰ lo cual es más difícil de lograr en países en desarrollo donde frecuentemente el número de médicos especialistas es insuficiente.²¹

Eficacia del tratamiento antirretroviral

Esta opción terapéutica es altamente efectiva aún en países en desarrollo: reduce la morbilidad y mortalidad significativamente. En casi 20 000 pacientes de un grupo de cohortes en África, América Latina y Asia, el tratamiento antirretroviral incrementó el promedio basal de linfocitos CD4 de 114 a 395 células/mm³ después de cinco años de seguimiento,²² y en una cohorte del Programa Nacional de Tratamiento Antirretroviral Gratis, la mortalidad disminuyó de 22.6 muertes a cuatro muertes por cada 100 personas/año después de seis meses de tratamiento.²³ La resistencia a antirretrovirales es una causa importante de falla a tratamiento, la cual es causada por el desarrollo de

mutaciones que se acumulan cuando la supresión viral es incompleta.

Factores de mal pronóstico

Los que incrementan la posibilidad de muerte en pacientes que inician tratamiento antirretroviral son: conteo bajo de linfocitos totales, edad avanzada, anemia, bajo peso corporal, bajo conteo de linfocitos CD4 previos al tratamiento, e infección avanzada.²⁴

Tolerabilidad del tratamiento

Existe poca información con respecto a la tolerabilidad del tratamiento en países en desarrollo. En un estudio realizado en Kenia, la incidencia acumulada a los 12 meses fué de 78% en pacientes que iniciaron un tratamiento compuesto por stavudina, lamivudina y nevirapina. Las causas más comunes fueron la neuropatía periférica y las interacciones con el tratamiento antituberculoso.²⁵ Uno de los efectos adversos más comunes en pacientes que inician el tratamiento antirretroviral es la hepatotoxicidad por nevirapina.

Tuberculosis e infección por VIH

La infección por VIH es el factor de riesgo más importante de tuberculosis, por lo que en las mismas regiones donde la infección por VIH es altamente prevalente, la segunda se ha incrementado. Por ejemplo, en Zimbawe el número de pacientes tratados por tuberculosis cada año se ha incrementado 10 veces desde el inicio de la epidemia de la infección por VIH.²⁶ A nivel mundial es poco probable que este problema pueda controlarse en el corto plazo, considerando el incremento de casos con tuberculosis multidrogorresistente y con multidrogorresistencia extendida. De modo concomitante, la infección por VIH acelera la progresión de la TB y esta incrementa dramáticamente la mortalidad en pacientes con inmunodeficiencia avanzada. Si bien el tratamiento antirretroviral y antituberculoso administrados conjuntamente mejoran la sobrevida, puede complicarse por el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica y la interacción/toxicidad farmacológica que pueden ocasionar interrupción del mismo.

Malaria e infección por VIH

La salud pública de algunas regiones de África se ha deteriorado aún más por la convergencia de estas dos epidemias. La infección por VIH incrementa el riesgo de desarrollar malaria, y esta a su vez incrementa la replicación del VIH.

Conclusión

La infección por VIH y el SIDA a 30 años de su aparición en la medicina, han tenido una diseminación mundial, pero los recursos diagnósticos y terapéuticos y las estrategias educativas y preventivas han modificado su impacto en la salud pública. El diagnóstico temprano y los nuevos medicamentos antiretrovirales han convertido la evolución inicialmente fatal en un padecimiento infeccioso crónico controlable.

Referencias

1. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003;362:22.
2. Stern JA, Hernán MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;366:378.
3. Keele BF, Jones JH, Terio KA, et al. Increased mortality and AIDS-like immunopathology in wild chimpanzees infected with SIVcpz. *Nature* 2009;460:515.
4. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2010. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization, December 2010.
5. The Global HIV/AIDS pandemic, 2006. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:841.
6. Arasteh K, Des Jarlais DC. Injecting drug use, HIV, and what to do about it. *Lancet* 2008;372:1709.
7. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, et al. 2007 Reference Group to the UN on HIV and Injecting Drug Use. *Lancet* 2008;372:1733.
8. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989;299:154.
9. Pantaleo G, Craziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993;362:355.
10. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995;373:117.
11. Migueles SA, Connors M. Long-term nonprogressive disease among untreated HIV-infected individuals: clinical implications of understanding immune control of HIV. *JAMA* 2010;304:194.
12. Klein MR, Miedema F. Long-term survivors of HIV-1 infection. *Trends Microbiol* 1995;3:386.
13. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2010. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS And World Health Organization, December 2010.
14. 2008 UNAIDS Annual Report: Towards Universal Access, UNAIDS 2009. Disponible en: http://data.unaids.org/pub/Report/2009/jc1736_2008_annual_report_en.pdf.
15. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. – 2010 rev. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf. Consultado el 18 de agosto de 2011.
16. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. 2011;1-166. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

17. Fagar C, Descamps D, Dubar V, et al. Efficacy and safety of raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: 48-week results from the ANRS 139 TRIO trial. Abstract TUPDB204. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; Cape Town, South Africa; 2009,pp.19-22.
18. Sax PE. Treatment options in HIV. *Infect Dis* 2009;12:25-39.
19. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access. Geneva: World Health Organization; 2006.
20. Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Ragland K, et al. Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *AIDS* 2007;21:965.
21. Gill CJ. Antiretroviral programme in rural Uganda. *Lancet* 2006;368:1556
22. Nash D, Katyal M, Brinkhof MW, et al. Long-term immunologic response to antiretroviral therapy in low-income countries: a collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2008;22:2291.
23. Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Five-year outcomes of the China National Free Antiretroviral Treatment Program. *Ann Intern Med* 2009;151:241.
24. May M, Boule A, Phiri S, et al. Prognosis of patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a collaborative analysis of scale-up programmes. *Lancet* 2010;376:449.
25. Hawkins C, Achenbach C, Fryda W, et al. Antiretroviral durability and tolerability in HIV-infected adults living in urban Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:304.
26. Corbett EL, Muzangwa J, Chaka K, et al. Nursing and community rates of Mycobacterium tuberculosis infection among students in Harare, Zimbabwe. *Clin Infect Dis* 2007;44:317.