CAPÍTULO 1

VIH/SIDA: Historia, biología y situación actual

Antonio J. Acosta Hoyos¹

Ana María Trejos Herrera²

Lizeth Reyes-Ruiz³

1. Doctor en Bioquímica y Biología Molecular. Docente-Investigador de la Facultad de Ciencias Básicas y Biomédicas. Universidad Simón Bolívar, Barranquilla-Colombia. Líder del Grupo Virología Molecular.
aacosta24@unisimonbolivar.edu.co

2. Doctora en Psicología. Profesora del Programa de Psicología. Universidad del Norte, Barranquilla-Colombia. Grupo de Investigación de Psicología.
atrejos@uninorte.edu.co

3. Doctora en Psicología. Docente-Investigadora. Universidad Simón Bolívar, Barranquilla-Colombia. Líder del Grupo de Investigación en Desarrollo Humano, Educación y Procesos Sociales.
lireyes@unisimonbolivar.edu.co

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue descrito por primera vez en 1981 como una enfermedad clínica. Los reportes iniciales mostraban un incremento en la incidencia de enfermedades sumamente raras en individuos aparentemente sanos: sarcoma de Kaposi (SK) y neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC). Además, la población inicialmente afectada incluía hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y por lo tanto fue una enfermedad altamente estigmatizada denominada “gay cáncer” (O’Brien & Goedert, 1996). Este estigma continúa hasta el día de hoy, aunque la enfermedad no discrimine raza, religión, sexo, afinidad sexual, edad o afiliación política. Las personas enfermas siguen siendo “apartadas” en la mayoría de las culturas, y aún más en países del tercer mundo como Colombia, caracterizada por la falta de información y de conocimiento no solo en la población común, sino también entre los ámbitos médicos y gubernamentales. Fue hasta 1983 cuando se descubrió el verdadero agente causante del SIDA, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en tanto que antes circulaba la hipótesis que atribuía como causa el estilo de vida de quienes la padecían unido a factores ambientales, lo cual aumentaba la estigmatización social.

La comunidad científica y algunos gobiernos emprendieron una labor para erradicar el virus y la enfermedad. En 1987 se aprobó el primer antirretroviral, AZT (zidovudine). Esta droga funcionó temporalmente pero los pacientes recaían y proseguían a SIDA. Sin embargo, lo que parecía inevitablemente como una enfermedad devastadora y mortal, era suprimida por un tratamiento. Las investigaciones no pararon ahí y hoy en día hay más de 24 antirretrovirales con diferentes métodos de acción aprobados para el tratamiento de pacientes infectados bajo un régimen de combi-

naciones de fármacos (Arts & Hazuda, 2012). Al principio de la epidemia parecía un imposible médico mantener con vida a un paciente, hoy, una persona infectada puede vivir saludablemente mientras se adhiera a los tratamientos. Para entender con más profundidad la importancia de contar con una batería de diferentes clases de drogas, es esencial conocer más a fondo la biología del virus.

El ciclo de vida o de replicación viral, comienza con la de las proteínas de superficie viral con los receptores de membrana de la célula huésped; esto es lo que hace al virus específico para infectar las células del sistema inmunológico del humano. Una vez la interacción virus-membrana ocurre, la membrana viral se fusiona con la membrana celular y el material genético, ARN, es liberado al interior de la célula. Aquí comienza la retrotranscripción del ARN a ADN mediante enzimas virales. A continuación, el ADN viral se integra con el cromosoma humano y esta célula está determinada a producir virus mientras viva. Hasta la fecha no hay una cura contra el VIH/SIDA porque una vez integrado, el virus se esconde y se tendrían que erradicar todas las células infectadas para suprimir la infección. Estos reservorios de virus se esconden en tejidos o son indetectables en ensayos de laboratorio o diagnóstico. Este virus latente tiene la posibilidad de resurgir si el paciente no se mantiene medicado y posiblemente estos virus serían resistentes al mismo tratamiento. Cuando el genoma viral queda integrado –conocido como provirus–, la célula infectada trata al material genético viral como suyo, replicándolo y produciendo más proteínas víricas que sirven para ensamblar las partículas virales y finaliza con la liberación de virus nuevos inmaduros. Una vez liberado, madura mediante procesos proteolíticos y queda listo para una nueva ronda de infección continuando su ciclo replicativo.

Conocer estos mecanismos de replicación y cada uno de sus pasos, ha sido esencial para poder inhibir y atacar específicamente cada proceso de la replicación viral, impidiendo su propagación en el paciente y poder mejorar su calidad de vida. Cabe resaltar que si el virus no se integra en el cromosoma humano, no se propagará y por lo tanto los mayores esfuerzos radican en detener los primeros pasos de replicación hasta que una vacuna pueda ser utilizada. Dentro de las drogas que están siendo empleadas algunas interfieren con la entrada y fusión del virus a la membrana celular. Otra clase interfiere con la replicación del material genético o con la integración al cromosoma de la célula huésped. Por último, existe una clase de medicamentos que interfieren con la maduración del virus cuando es liberado. Todo este arsenal, si es bien manejado, puede llevar a que la persona infectada no desarrolle la enfermedad y tenga una vida normal.

18

Sin embargo, algunos pacientes no responden bien a los tratamientos, siendo la no adherencia la mayor causa de fallos. Adherencia se refiere al cumplimiento estricto con el régimen terapéutico tal cual como se prescribe. La buena adherencia seguir puntualmente el tratamiento antirretroviral es lo que mantiene al virus controlado. Aunque existen varios motivos por los cuales el paciente no cumple con el tratamiento y deja de tomar las drogas, tales como su toxicidad, los efectos secundarios, la falta de apoyo y seguimiento de los servicios de salud, e incluso, que el paciente se sienta mejor, y abandone el tratamiento. La adherencia al tratamiento previene la aparición de cepas resistentes, es decir, mantiene al virus controlado. Cuando el paciente deja de tomar las drogas, el virus empieza a replicarse rápidamente, mutando y haciendo que el tratamiento no funcione. Esto se conoce como falla virológica. Otras posibles causas de falla virológica incluyen:

cuando el cuerpo no absorbe la droga y no llega a las concentraciones necesarias para inactivar la replicación del virus; cuando otra droga reduce la efectividad del antirretroviral, es decir, que sea un antagonista; que la droga no vaya al sitio en que se necesite; que haya una infección secundaria y el virus se active, etc. La falta de un seguimiento correcto por parte de las instituciones y la falta de educación de los pacientes conllevan en últimas a la circulación de cepas resistentes, y ello, a que el paciente recaiga y su tratamiento necesite ser cambiado con drogas más costosas. Por último, este virus mutado puede ser transmitido resultando en la proliferación de cepas resistentes ocasionando un riesgo en la población.

El curso natural de la enfermedad, en la ausencia de antirretrovirales, se puede dividir en tres etapas. La primera comienza justo después de la infección se observa en algunos pacientes; es conocida como el síndrome retroviral agudo y se caracteriza por linfadenopatía, fiebre, exantema maculopapular, mialgia y puede durar alrededor de cuatro semanas. En la primera etapa los síntomas son variables e inespecíficos, así que para un correcto diagnóstico de VIH se necesitan exámenes adicionales debido a que los pacientes entran en un periodo donde la mayoría son clínicamente asintomáticos.

Durante la segunda etapa surgen síntomas o enfermedades indicadoras de VIH pero todavía no se consideran definitorias de SIDA, aunque sí de un sistema inmune deteriorado. Entre estos se encuentran: candidiasis oral, leucoplaquia pilosa oral y herpes zóster. La tercera etapa denominada SIDA comienza entre 8 a 10 años después de la infección primaria y si no hay tratamiento, la persona muere. Los niveles de ARN viral en el cuerpo del paciente son indicadores importantes del curso de la enfermedad. En la

primera fase justo después de la infección, el ARN alcanza niveles altísimos y generalmente se reducen cuando aparecen los primeros anticuerpos. Estos niveles bajos se mantienen por un periodo de varios años, mientras el sistema inmunológico pueda mantener el virus a raya. El nivel de ARN está directamente relacionado con la progresión de la enfermedad. Pacientes que mantienen el ARN viral a menos de 1.000 copias por mililitro pueden sobrellevar la enfermedad sin desarrollar SIDA por más de 12 años; sin embargo, pacientes con más de 100.000 copias por mililitro desarrollan SIDA dos años después de la infección. A medida que la infección avanza, las células del sistema inmunológico, especialmente CD4+, disminuyen hasta que el sistema colapsa, la persona desarrolla SIDA y muere (Giorgi et al., 2002).

2. TRANSMISIÓN: MITOS Y VERDADES

La sociedad sigue estigmatizando a la enfermedad y a los enfermos porque no la entienden y desconocen la realidad. Dentro de los aspectos más importantes que la sociedad no conoce se pueden mencionar las vías o rutas de transmisión del virus, en donde abundan mitos. Las principales rutas de transmisión son:

1. Relaciones sexuales sin protección con una persona seropositiva.
2. Compartir agujas y parafernalia con un sujeto infectado, y 3.
- Transmisión vertical de una madre contagiada a su recién nacido (antes o durante el parto o por medio de la lactancia).

Otras vías son notablemente raras incluyendo transmisión por transfusiones de sangre, debido al seguimiento que se requiere a los donantes. Otras, extremadamente raras, heridas o cortadas abiertas o por mordeduras (Bartholomew & Jones, 2006). Otro caso es el de un recién nacido infectado porque la madre le dio comida masticada. Sin embargo, estos casos tienen un carácter

casuístico y no están bien documentados; además, los enfermos estaban en etapas avanzadas de la enfermedad. Por otra parte, el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos, el cual ha investigado grandes registros de rutas de transmisión, ha encontrado que el contacto normal diario, como el uso compartido de baños o tomar agua de un mismo vaso no pueden transmitir VIH. Otros registros que analizan contacto de personal de la salud con saliva, orina, o sangre contagiada con piel intacta, en los cuales no se encontró una sola transmisión de VIH (Henderson et al., 1990).

Dentro de los factores de riesgo se encuentra en primer lugar el contacto sexual. El prerrequisito para la transmisión sexual es un intercambio directo de secreciones o fluidos infecciosos. Las concentraciones más altas de virus se encuentran en la sangre y en el fluido seminal. Esto también depende del estado de inmunodeficiencia o del estado avanzado de la enfermedad en que se encuentre el paciente, es decir, de la cantidad de virus circulando o carga viral. El riesgo por transmisión sexual es difícil de predecir o calcular debido a que hay varios factores que son impredecibles, como algunas prácticas sexuales específicas, otras infecciones de transmisión sexual al momento, lesiones en la piel, circuncisión y trauma en la mucosa, entre otras. Enfermedades de transmisión sexual e infecciones rompen o perturban la piel y la barrera de la mucosa, y así aumentan el riesgo de infección con VIH. También es factor de alto riesgo compartir agujas u otros aparatos para inyección, siendo esta la vía de transmisión más importante entre personas que usan drogas intravenosas. Debido a la cantidad de sangre que se intercambia cuando se comparten agujas, el riesgo de transmisión es alto.

La transmisión vertical sigue teniendo un alto riesgo de infecciones en algunos países en desarrollo; el 40 % de los recién

nacidos de madres VIH-positivas son infectados con VIH cuando no llevan un tratamiento antirretroviral. El mayor factor de riesgo a la hora del nacimiento es la carga viral de la madre, por eso es imperativo controlar la infección en el último trimestre de embarazo, con el uso de antirretrovirales, cesárea, profilaxis post-nacimiento para el recién nacido y sustitución de lactancia (Clumeck, Pozniak, & Raffi, 2008; European AIDS Clinical Society, [EACS], 2015).

Otros modos de transmisión que significaron riesgo al comienzo de la epidemia han sido muy controlados y es difícil encontrar hoy en día infecciones por estos medios, principalmente por contacto con sangre o transfusiones. Desde 1985 todas las donaciones son analizadas para la presencia de VIH utilizando diferentes tipos de ensayos como anticuerpos y PCR. Otros factores de riesgo, como infecciones en trabajadores de la salud es muy bajo, por ejemplo, el adquirir VIH después de una punzada con una aguja infectada es del 0,3 %. Dentro de las vías de transmisión no permisibles se encuentran el contacto diario normal de persona a persona incluso entre familiares. Hay que tener en cuenta que es importante evitar contacto con la sangre infectada; por ejemplo, no es conveniente compartir cuchillas de afeitar o cepillos de dientes. Entre tanto, todos los estudios que han investigado la posible transmisión de VIH por vía de insectos llegan a la conclusión de que no es posible, inclusive en áreas donde la prevalencia de SIDA es alta, como en África.

3. EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL

La Organización Mundial de la Salud [OMS] en su reporte del 2014 estimó que hasta esta fecha, 35 millones de personas estaban padeciendo la enfermedad. De estas, 31,5 millones correspondían a adultos, de los cuales 16 millones son mujeres y 3,2

millones niños menores de 15 años. En el 2013 hubo un total de 2,1 millones de infectados nuevos a nivel mundial, incluyendo 240 mil niños menores de 15 años. En el 2013 hubo 1,5 millones de muertes por causa de SIDA, de los cuales 190 mil fueron niños menores de 15 años. Hasta la fecha se estima que 39 millones de personas han muerto por esta causa. En el periodo de 2012 hubo 6.300 infectados diarios, de los cuales 95 % provienen de países de medianos y bajos recursos. Del total de personas VIH-Positivas, 25 millones provienen del área de África subsahariana. Entre América Latina y el Caribe viven un total de 1,75 millones de personas, siendo la tercera región con más infectados en el mundo, después del sur de Asia y África. En el área de las Américas solo 740 mil personas tuvieron acceso a medicamentos antirretrovirales, representando aproximadamente solo el 50 % de la población infectada, de estos, 24 mil fueron niños (OMS, 2014).

En Colombia, de acuerdo con datos extraídos del Ministerio de Salud y Protección Social, desde 1985 hasta 2012, hubo un total de 95.187 casos positivos de VIH, SIDA y muerte. En el 2012 hubo más de 8.000 infectados nuevos. El 70 % de la población infectada se encuentra entre los 15 a 50 años, es decir, personas activas sexualmente. En este periodo de tiempo el 45 % de infecciones han sido por relaciones heterosexuales, 29 % sin reporte y 17 % homosexuales. Para 2012 la tasa de incidencia más alta en Colombia se encuentra en Barranquilla con un 50,6 y Cartagena con un 37,6 (x 100.000 habitantes) (Ministerio de Salud y Protección Social, Minsalud, 2013).

Sin embargo, los datos de resistencia en la población colombiana todavía son escasos, y en la costa Caribe incompletos. Un estudio de Quintana, García-Vallejo, Otero, Villalobos y Acosta-Hoyos (2016, sin publicar) analizó la resistencia en los departamentos de Córdoba, Sucre y Bolívar. Sin embargo, todavía se necesitan más estudios que actualicen la situación de resistencia

en Colombia. Otro aspecto preocupante es la tasa de mortalidad por VIH/SIDA en el departamento del Atlántico que es de las más altas de Colombia (>6,75, 2011) (Minsalud, 2013).

Dentro de la pandemia del VIH, la prevención de la transmisión vertical, es decir, de madre a hijo, sigue siendo un desafío. Según la OMS (2014), en los países pobres y de ingresos medianos solo recibieron medicamentos para la prevención de la transmisión vertical el 67 % de las 1,4 millones de madres gestantes seropositivas. Estos números han mejorado ya que en el 2009 la cobertura fue del 49 %. Este modo de transmisión es completamente prevenible, por eso, como fruto de las campañas informativas para el 2015 debería haber una tasa de transmisión vertical menor al 2 % (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS, 2011). Sin embargo, hay lugares en Colombia donde la tasa supera el 50 %. Únicamente en Bogotá y Antioquia es menor al 3 %, pero hay lugares donde supera el 20 %, como en Bolívar (3-14, 21,4 %) y Risaralda (4-12, 33,3 %) (Minsalud, 2013). Entonces, ¿qué están haciendo los entes responsables para llegar a tasas menores del 2 % cuando los tratamientos son indudablemente eficaces (>96 %)? (Paredes, Marconi, Lockman, Abrams & Kuhn, 2013).

24

Hasta cuando se encuentre una vacuna y mientras los gobiernos y las entidades prestadoras de salud no hagan las intervenciones adecuadas, seguirán ocurriendo infecciones nuevas. Este es el temor de la comunidad científica, las cepas de virus resistentes contra los antirretrovirales actuales. En pacientes que nunca han recibido tratamiento se reportan cifras de hasta 13 % que presentan resistencia (Wensing et al., 2005; Peuchant et al., 2008). Estudios muestran que después de algún tiempo, los pacientes bajo tratamiento presentan falla virológica en una tasa de un 50 %, siendo la resistencia la responsable en un 80 % de dicha falla (Ledergerber et al., 1999; Deeks et al., 2009; Rokx et al., 2015). La prevalencia

de resistencias primarias parece ser variable en diferentes comunidades, pero tiende a incrementarse, aunque en muchos casos involucra la transmisión de cepas de pacientes que ya se encuentran recibiendo tratamiento antirretroviral.

Parece que la comunidad se acostumbró a las connotaciones de SIDA o VIH sin saber que todavía es una enfermedad latente y que no discrimina edad, sexo, raza o estatus económico. Según reportes de la CDC, en Estados Unidos la población que sobresale dentro de los nuevos infectados, es el hombre latino que tiene relaciones heterosexuales dentro de los 18 a 45 años, y esto está directamente relacionado con su negatividad de no usar preservativos (Harvey & Henderson, 2006; Knipper et al., 2007; De Santis, Valdés, Provencio-Vásquez & Gattamorta, 2015). Esta es una problemática que hay que abordar desde varios puntos de vista, empezando con la educación sexual en las aulas de clase.

4. CONCLUSIONES

Estos datos se pueden manifestar de varias formas, pero si se quiere ser positivo, las personas infectadas pueden vivir “normalmente” mientras sigan un tratamiento, ya que estos incrementan el nivel de vida de los pacientes. Sin embargo, surgen dos preguntas: ¿por qué aparecen casos nuevos? ¿La infección por VIH es una enfermedad prevenible? Es cierto que no se puede curar, pero si se mantiene la carga viral a niveles indetectables con el uso adecuado de los medicamentos disponibles, una persona seropositiva puede vivir, e inclusive puede tener una vida normal de pareja con otra persona seronegativa. Ensayos clínicos recientes (Tao, Shao, & Xue, 2011; Cohen et al. 2011; Baeten et al., 2012; Anglemeyer, Horvath & Rutherford, 2013), evidenciaron que ciertas terapias se pueden aplicar como preventivas para evitar la transmisión por la vía sexual. Esto no se puede ver como una solución, inclusive puede tener presunciones negativas. Sin embargo, abre las puertas

a que los pacientes que sufren el peso de esta enfermedad puedan llevar relaciones normales con su pareja, inclusive sexualmente. La idea del estudio fue mantener la carga viral baja por el uso de antirretrovirales, y además, que el compañero sexual también consuma las drogas para estar protegido. Lo anterior, puede tener consecuencias negativas, las drogas en el cuerpo tienen que alcanzar concentraciones adecuadas para que funcionen y el paciente tiene que tener una carga viral baja. Si a cambio se utiliza en condiciones donde no se conoce la condición del paciente VIH-positivo, podría haber riesgo de transmisión. Esta profilaxis puede funcionar en poblaciones de alto riesgo, como trabajadoras sociales, trabajadoras sexuales, trabajadores del campo de la salud, entre otros.

La pandemia del VIH/SIDA no se puede mirar desde un solo punto de vista, tiene que tener acciones desde varias ramas; es un problema interdisciplinario que requiere soluciones de fondo. Los pacientes cargan un peso incalculable que no se puede manejar solamente con adherirse a los tratamientos antirretrovirales; hay otros factores que influyen en la prognosis y progresión de la enfermedad, como mantener un estado mental saludable, alimentación, y mantenerse positivos. Estos pacientes necesitan del apoyo no solo de sus seres cercanos, sino de toda la comunidad y tienen que ser incluidos en las decisiones de la sociedad.

26

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anglemyer, A., Horvath, T. & Rutherford, G. (2013). Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *JAMA*, 310(15), 1619-20. doi:10.1001/jama.2013.278328
- Arts, E. J., & Hazuda, D. J. (2012). HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4). doi:10.1101/cshperspect.a007161
- Baeten, J. M., Donnell, D., Ndase, P., Mugo, N. R., Campbell, J.

- D., Wangisi, J ... Celum, C. (2012). Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *The New England Journal of Medicine*, 367(5), 399-410. doi:10.1056/NEJMoa1108524
- Bartholomew, C. F., & Jones, A. M. (2006). Human bites: a rare risk factor for HIV transmission. *AIDS*, 20(4), 631-2. doi:10.1097/01.aids.0000210621.13825.75
- Clumeck, N., Pozniak, A., & Raffi, F. (2008). European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Medicine*, 9(2), 65-71. doi:10.1111/j.1468-1293.2007.00533.x
- Cohen, M. S., Chen, Y. Q., McCauley, M., Gamble, T., Hosseini-pour, M. C., Kumarasamy, N., ... Fleming, T. R. (2011). Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *The New England Journal of Medicine*, 365(6), 493-505. doi:10.1056/NEJMoa1105243
- De Santis, J. P., Valdés, B., Provencio-Vásquez, E., & Gattamorta, K. A. (2015). A Comparison by Sexual Orientation of Sexual Health and Sexual Behaviors among Hispanic Men. *Sexuality Research & Social Policy: Journal of NSRC: SR & SP*, 12(1), 15-23. doi:10.1007/s13178-014-0170-9
- Deeks, S. G., Gange, S. J., Kitahata, M. M., Saag, M. S., Justice, A. C., Hogg, R. S., ... Moore, R. D. (2009). Trends in multidrug treatment failure and subsequent mortality among antiretroviral therapy-experienced patients with HIV infection in North America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 49(10), 1582-90. doi:10.1086/644768
- European AIDS Clinical Society, EACS (2015). *Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults, Version 8.0*, 12. <http://www.eacsociety.org/files/guidlines-8.0-spanish.pdf>
- Giorgi, J. V, Lyles, R. H., Matud, J. L., Yamashita, T. E., Mellors, J.

- W., Hultin, L. E., ... Detels, R. (2002). Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 29(4), 346-55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11917238>
- Harvey, S. M., & Henderson, J. T. (2006). Correlates of condom use intentions and behaviors among a community-based sample of Latino men in Los Angeles. *Journal of Urban Health : Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 83(4), 558-74. doi:10.1007/s11524-006-9064-3
- Henderson, D. K., Fahey, B. J., Willy, M., Schmitt, J. M., Carey, K., Koziol, D. E., ... Saah, A. J. (1990). Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Annals of Internal Medicine*, 113(10), 740-6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2240876>
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (2011). *Global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive*. UNAIDS/JC2137E. ISBN: 978-92-9173-897-7. http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaids-publication/2011/20110609_JC2137_Global-Plan-Elimination-HIV-Children_en.pdf
- Knipper, E., Rhodes, S. D., Lindstrom, K., Bloom, F. R., Leichter, J. S., & Montaño, J. (2007). Condom use among heterosexual immigrant Latino men in the southeastern United States. *AIDS Education and Prevention: Official Publication of the International Society for AIDS Education*, 19(5), 436-47. doi:10.1521/aeap.2007.19.5.436
- Ledergerber, B., Egger, M., Opravil, M., Telenti, A., Hirschel, B., Battegay, M., ... Weber, R. (1999). Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study.

- Lancet*, 353(9156), 863-8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10093977>
- Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud) (2013). *Boletín Epidemiológico. Situación del VIH/SIDA Colombia 2013*. Bogotá, D.C: Minsalud. Disponible en <http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/BOLETIN%20EPIDEMIOLOGICO%20VIH%201983-2012.pdf>
- O'Brien, S. J., & Goedert, J. J. (1996). HIV causes AIDS: Koch's postulates fulfilled. *Current Opinion in Immunology*, 8(5), 613-8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8902385>
- Organización Mundial de la Salud OMS(2014). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>
- Paredes, R., Marconi, V. C., Lockman, S., Abrams, E. J., & Kuhn, L. (2013). Impact of antiretroviral drugs in pregnant women and their children in Africa: HIV resistance and treatment outcomes. *The Journal of Infectious Diseases*, 207 Suppl, S93-100. doi:10.1093/infdis/jit110
- Peuchant, O., Thiébaud, R., Capdepon, S., Lavignolle-Aurillac, V., Neau, D., Morlat, P., ... Masquelier, B. (2008). Transmission of HIV-1 minority-resistant variants and response to first-line antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*, 22(12), 1417-23. doi:10.1097/QAD.0b013e3283034953
- Quintana, M., García-Vallejo, F., Otero, V., Villalobos, J., & Acosta-Hoyos, A. (2016, sin publicar). Identificación de mutaciones asociadas a resistencia en los genes de la transcriptasa reversa y proteasa en pacientes infectados con VIH-1 en tres departamentos de la región Caribe.
- Rokx, C., Fibriani, A., Van de Vijver, D. A. M. C., Verbon, A., Schutten, M., Gras, L., & Rijnders, B. J. A. (2015). Increased virological failure in naive HIV-1-infected patients taking lamivudine compared with emtricitabine in combination with tenofovir and efavirenz or nevirapine in the Dutch nationwide ATHENA cohort. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publi-*

- cation of the Infectious Diseases Society of America*, 60(1), 143-53. doi:10.1093/cid/ciu763
- Tao, X., Shao, D., & Xue, W. (2011). Prevention of HIV-1 infection with antiretroviral therapy. *The New England Journal of Medicine*, 365(20), 1934-5; author reply 1935. doi:10.1056/NEJM-c1110588#SA2
- Wensing, A. M. J., Van de Vijver, D. A., Angarano, G., Asjö, B., Balotta, C., Boeri, E., ... Boucher, C. A. (2005). Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *The Journal of Infectious Diseases*, 192(6), 958-66. doi:10.1086/432916