

Treinta años después: amplia cobertura con HAART, la clave para el control global del VIH y el sida

Julio S. G. Montaner, MD, DSc (hon), FRCPC, FCCP, FACP, FRSC, OBC*.

Resumen *A pesar de los treinta años de constantes avances, ni la cura ni una vacuna preventiva contra la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH) constituyen una propuesta realista para un futuro cercano. Se ha demostrado que hay varias estrategias preventivas que tienen una eficacia adecuada; sin embargo, su impacto en el campo continúa siendo limitado, fundamentalmente porque no se las ha desplegado de forma óptima. A resultas de ello, el impacto global del VIH/sida continúa creciendo.*

La terapia antirretroviral de alta eficiencia (HAART), adoptada por primera vez en julio de 1996, luego de la Conferencia Internacional del Sida de Vancouver, alteró de manera muy drástica la historia natural de la enfermedad por el VIH. Hoy en día, las personas tratadas con HAART prevén una longevidad y una calidad de vida casi normales.

Poco tiempo atrás, estudios de cohortes, modelos matemáticos, datos de colectivos y un ensayo randomizado controlado confirmaron que la HAART puede reducir la transmisión del VIH en más de un 90%. Ahora, se ha documentado el impacto preventivo de la HAART sobre la transmisión del VIH durante el embarazo y la lactancia materna, después de la exposición sexual, en el contexto del uso de drogas inyectables y a nivel poblacional en general. Estudios de costo-eficacia confirman que la ampliación de la cobertura con HAART no es sólo atractiva desde el punto de vista financiero, sino que, con el tiempo, puede dar lugar a un ahorro neto, ya que, inicialmente, reduce la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH, así como la incidencia de éste, pero, eventualmente, también tiene un impacto favorable en cuanto a la prevalencia del VIH.

Hoy, se le debería ofrecer HAART a todas las personas con infección por VIH, con la excepción de los relativamente infrecuentes "controladores elite", como ya se propusiera en las

*Profesor de Medicina, Cátedra en Investigación sobre sida y Jefe de la División Sida de la Universidad de British Columbia. Director del Centro para la Excelencia en VIH/Sida de British Columbia en el St. Paul's Hospital, Providence Healthcare. Co-Director Nacional y Fundador de la Red Canadiense de Pruebas de VIH en el Instituto Canadiense de Investigación Sanitaria (CIHR). Expresidente, Sociedad Internacional del Sida.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA
1081 Burrard Street, Room 667-
Vancouver, British Columbia, Canadá, V6Z 1Y6.

Directivas de la Sociedad Internacional del Sida-EE.UU. 2010. El no hacerlo ya no es aceptable; más aun, es éticamente cuestionable y, económicamente, falta de visión de futuro. En la próxima década se demostrará hasta qué punto la comunidad global tiene el liderazgo y el compromiso necesarios para poner en práctica un paquete de prevención exhaustivo, que incluya una rápida expansión del acceso a la HAART, para poder detener al VIH y al sida.

Introducción

A pesar de los treinta años de constantes avances (1), ni la cura (2,3), ni una vacuna preventiva (4,5) contra la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH) constituyen una propuesta realista para un futuro cercano. Hay varias estrategias de prevención que han demostrado tener una eficacia apropiada; no obstante, su impacto en el campo continúa siendo limitado, fundamentalmente porque no se las ha desplegado de manera óptima (6-11). Desde que se identificó al sida por primera vez (12,13), la pandemia ha provocado más de 60 millones de infecciones, más de 25 millones de muertes relacionadas con el sida y más de 34 millones de personas que viven actualmente con el VIH/sida (14).

Terapia antirretroviral de alta eficiencia

La terapia antirretroviral de alta eficiencia (HAART), recomendada por primera vez en julio de 1996 durante la Conferencia Internacional del Sida de Vancouver, alteró, desde entonces, de manera muy drástica, la historia natural de la enfermedad por el VIH. En cuanto se comienza con la HAART, se interrumpe la replicación del VIH y, a resultas de ello, pasadas varias semanas o meses, los niveles del ARN del VIH-1 —normalmente citados como carga viral en plasma— se tornan indetectables. Siempre que no se vea comprometida la adhesión a la HAART, es de esperar que la carga viral en plasma continúe siendo indetectable. A su vez, una supresión sostenida de la replicación viral conduce a la reconstrucción inmune, a una remisión de largo plazo de la enfermedad por VIH y, en última instancia, evita lo que, de otra manera, sería el curso fatal de la enfermedad (15,16).

Walensky et al. estimaron que, para el año 2006, se habían salvado por lo menos 3 millones de años de

vida en los Estados Unidos como resultado directo de la aplicación de los programas de HAART (17). Más aún: Hoog et al. estimaron que el número promedio de años que les quedan de vida a los 20 años de edad a las personas con infección por VIH bajo HAART en los países de altos ingresos equivale, como mínimo, a dos tercios de la población en general (18,19). Hoy, la HAART ha transformado a la enfermedad por VIH en un estado crónico manejable.

La carga viral en plasma: un propulsor clave de la transmisión

En el año 2000, Quinn et al. demostraron en forma concluyente que la carga viral en plasma es clave como propulsora de la transmisión del VIH. Esta observación se derivó de un gran estudio comunitario realizado en un distrito rural de Uganda, en una época en la que aún no se disponía de la HAART. Dentro del cohorte, había un total de 415 parejas heterosexuales VIH serodiscordantes (es decir: el miembro índice de la pareja tenía infección por VIH y su pareja no). Mediante el estudio se pudieron evaluar los propulsores de la transmisión hombre-a-mujer y mujer-a-hombre, considerando que el paciente índice era un hombre y una mujer en 228 y 187 parejas, respectivamente. Mediante un seguimiento prospectivo de hasta 30 meses, se documentaron 415 seroconversiones de VIH, para una incidencia de VIH de 12 por cada 100 persona/años. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de transmisión de hombre a mujer o de mujer a hombre, que fueron de 12,0 y 11,6 por persona-años, respectivamente. Los autores hallaron una significativa relación dosis-respuesta entre el aumento de la carga viral y una mayor transmisión del VIH; por cada incremento de un logaritmo en la carga viral se asoció a una relación de incidencia de 2,45 en la seroconversión (95% de intervalo de confianza, 1,85 a 3,26). Más aun: a pesar de que los

autores informaron que los eventos de transmisión del VIH eran raros cuando el miembro índice de la pareja tenía niveles de carga viral por debajo de las 1.500 copias de ARN de VIH-1 por mililitro (20), de hecho, los datos demostraron que no hubo ninguna instancia de transmisión del VIH entre las 51 parejas en las que el miembro índice tenía una carga viral en plasma de menos de 1.500 copias/mL.

Impacto secundario de la HAART en la transmisión del VIH

El posible rol de la terapia antirretroviral (ART) en la transmisión del VIH se ha venido estudiando durante décadas, particularmente en lo que tiene que ver con la transmisión vertical del VIH (21,22). Durante los últimos años, se ha suscitado un mayor interés por el posible impacto preventivo secundario de una cobertura más amplia con HAART entre las personas con infección por VIH para refrenar el crecimiento de la epidemia del VIH (23-30). En pocas palabras, además de reducir la carga viral en plasma a niveles indetectables de una manera sostenida, la HAART también reduce la carga viral en otros fluidos biológicos, incluidos los sexuales, como el semen y las secreciones vaginales (31,32). Aunque se ha informado de excepciones (33-36), la correlación entre carga viral y otros fluidos corporales es bastante relevante, particularmente en un escenario de HAART aplicada a largo plazo y de manera sostenida y eficaz (37,38).

Prueba de concepto

Como se señalara precedentemente, hace mucho tiempo que se halla disponible la prueba de concepto en el escenario de la transmisión vertical del VIH (22,23). La HAART ha llevado la eficacia de esta intervención a un nivel más alto, en escenarios ricos en recursos y en aquellos de recursos limitados (39). De hecho, la terapia antirretroviral constituye la piedra angular del llamamiento del Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre VIH/SIDA (ONUSIDA) en pro de la eliminación global de la transmisión vertical del VIH (40).

Además, poco después de haberse comenzado a aplicar la HAART, estudios poblacionales de observación documentaron un efecto preventivo secundario de la HAART en la transmisión del VIH en Taiwán (41), y en la provincia canadiense de British Columbia (BC) (27,42). En este último caso, llamó la atención

que las sustanciales reducciones de los nuevos diagnósticos de infección por VIH se documentaron a la vez que las tasas de sífilis estaban aumentando sostenidamente, lo que sugería que las reducciones observadas en los nuevos diagnósticos de infección por VIH se eran atribuibles a cambios favorables en la conducta sexual. No obstante, ha habido una persistente controversia respecto al impacto de la HAART sobre la prevención de la transmisión del VIH debido a la naturaleza de observación de estos estudios, a la falta de controles apropiados, a la falta de capacidad para diferenciar los nuevos diagnósticos de las nuevas infecciones y, en gran parte, debido a los resultados de los modelos matemáticos que han variado impresionantemente en su estimación del impacto potencial de una mayor cobertura con HAART sobre la transmisión del VIH, pronosticando desde su eliminación (24,27) hasta una potencial aceleración (43) de la epidemia por VIH.

Impacto de la HAART sobre la transmisión sexual del VIH

En varios estudios de cohortes, se ha relacionado el acceso a la HAART por parte de miembros índice de parejas heterosexuales VIH serodiscordantes con sustanciales reducciones de las tasas de transmisión del VIH. En un meta-análisis realizado por Attia et al., se informó de una reducción del 92% en la tasa de seroconversión relacionada con el uso de HAART en este escenario (44). Es bastante notable el hecho de que, en un estudio posterior realizado recientemente por Donnell et al., se halló exactamente el mismo nivel de protección en un cohorte de África (45).

Recientemente, se suministró una prueba definitiva del impacto del uso de la HAART sobre la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes con infección por VIH mediante el protocolo 052 de la Red de Ensayos de Prevención del VIH (HPTN052) de los Institutos Nacionales de Sanidad de los EE.UU. (46). La Junta de Monitorización de Datos y Seguridad, un ente independiente, dio por finalizado el HPTN 052 sobre la base de un análisis ciego pre-especificado que demostró una convincente diferencia en eficacia entre las ramas del estudio. Resumiendo, el HPTN se inició en abril de 2005 e incluyó a 1.763 parejas VIH serodiscordantes, el 97 por ciento de las cuales eran heterosexuales. A pesar de tratarse de un estudio internacional, la mayoría de los participantes fueron incorporados en África. Sobre la base de criterios de elegibilidad, los miembros (índice) con

infección por VIH de las parejas participantes tenían valores de CD4 en línea de base de entre 350 y 550 células/mm³ y, por lo tanto, no calificaban para terapia antirretroviral según las directrices locales de ese momento. A los participantes índice se les asignaba, al azar, para recibir HAART de inmediato o en forma diferida (hasta que sus valores de células CD4 cayeran por debajo de 250/mm³ o que contrajeran una enfermedad relacionada con el sida). A lo largo del estudio, ambos grupos recibieron similar atención, que incluía asesoramiento sobre prácticas sexuales seguras, condones gratuitos, tratamiento de infecciones de transmisión sexual, pruebas periódicas de VIH y frecuentes evaluaciones y tratamiento de cualquier complicación relacionada con la infección por VIH. Los resultados preliminares del ensayo HPTN señalaron un total de 28 seroconversiones en las que los estudios genéticos pusieron en evidencia un virus idéntico entre los miembros de las parejas, lo que indica que hubo transmisión de VIH dentro de la misma. De ellas, se diagnosticaron 27 y 1 VIH seroconversiones en los grupos diferidos e inmediatos, respectivamente. Esta diferencia fue, estadísticamente, muy significativa. Por lo tanto, se estimó que, en este escenario, la HAART había reducido el riesgo de seroconversión en un 96,3%. Los participantes infectados elegidos al azar para HAART inmediata también tuvieron mejores resultados clínicos. La HAART inmediata se asocia con una tendencia a reducir la morbilidad/mortalidad y con una reducción estadísticamente significativa 84% (17 y 3 casos) de la tuberculosis extrapulmonar.

Impacto de la HAART sobre la transmisión del VIH – Usuarios de drogas inyectables

El impacto de la HAART sobre la transmisión del VIH entre usuarios de drogas inyectables (UDIs) se caracterizó en dos cohortes norteamericanas independientes. Wood et al. evaluaron este aspecto en el marco del prolongado Estudio de Usuarios de Drogas Intravenosas de Vancouver (VIDUS), en Vancouver, BC, Canadá. En el mismo se analizó la relación entre los niveles de carga viral en plasma de la comunidad y la incidencia del VIH entre los UDIs (47). Los participantes fueron UDIs, con y sin infección por VIH, en los que se hizo un seguimiento durante seis meses, entre el 1° de mayo de 1996 y el 30 de junio de 2007. La carga viral en plasma de la comunidad se estimó como la carga viral en plasma media anual, entre

los pacientes con infección por VIH, y se estimó, anualmente, la incidencia del VIH entre los participantes que eran VIH negativos en la línea de base. Se efectuó un total de 12.435 mediciones de carga viral en plasma en 622 UDIs con infección por VIH. La cantidad total de seroconversiones identificadas fue de 155 en 1429 UDIs, lo que implica una densidad de incidencia de 2,49 (intervalo de confianza 95% 2,09 a 2,88) por 100 persona años. En un modelo de Cox que se ajustó para conductas sexuales inseguras y el empleo compartido de jeringas usadas, el nivel estimado de carga viral en plasma de la comunidad se mantuvo independientemente asociado con el tiempo transcurrido antes de la seroconversión (razón de riesgo 3,32 (IC: 1,82 a 6,08, P<0.001), por cada logaritmo de aumento).

Más recientemente, Kirk et al. realizaron un análisis similar, durante un lapso de 22 años, dentro del cohorte Sida Relacionado con la Experiencia Intravenosa (ALIVE) de los EE.UU. (48). ALIVE es un cohorte de observación de UDIs de base comunitaria con un seguimiento semestral. ALIVE incorporó a 1.103 UDIs con infección por VIH y a 3.443 UDIs no infectados. En este análisis se incluyó un total de 345 seroconversiones a las que se estratificó sobre la base de la disponibilidad de la HAART en 1996. Los resultados mostraron que la incidencia del VIH se redujo violentamente a principio de los años '90, con anterioridad a la disponibilidad de la HAART, y que esto no tenía relación con los cambios en la carga viral en plasma de la comunidad luego de habérsela controlado en cuanto a conducta de riesgo individual. Sin embargo, a partir de 1996, la incidencia del VIH se redujo en un 68% (IRR 0,32, 0,12 a 0,86) para cada descenso de un logaritmo en los niveles de carga viral en plasma de la comunidad. En modelos independientes, el riesgo de incidencia del VIH se redujo en un 5% (3 al 8%) por cada punto porcentual de incremento en la proporción de infectados por VIH sometidos a HAART.

Estos dos estudios independientes ponen en evidencia que, entre los UDIs, la expansión de la cobertura con HAART se asocia con una sustancial reducción de los niveles de carga viral en plasma de la comunidad, lo que, a su vez, se correlaciona con incrementos de la incidencia del VIH que fueron independientes de las conductas sexuales no seguras y del empleo compartido de jeringas usadas. Por lo tanto, se recomienda que las iniciativas de "Buscar, Testear, Tratar y Retener" específicamente destinadas a UDIs se desplieguen conjuntamente con las de reducción del daño y con el tratamiento del uso de drogas, a fin de optimizar el control de la pandemia (49).

Impacto de la HAART sobre la transmisión del VIH a nivel poblacional

En la provincia canadiense de British Columbia (BC), se realizó una amplia caracterización del impacto de la HAART sobre la transmisión del VIH a nivel poblacional, empleando registros administrativos en el contexto de un ambiente de atención sanitaria universal gratuita (43).

Resumiendo, luego del despliegue inicial de la HAART en 1996-1999, la cantidad de pacientes bajo tratamiento se mantuvo estable en aproximadamente 2500 casos hasta 2003, fecha en que se produjo una segunda expansión, aumentándose el número de pacientes bajo HAART hasta 5000 en 2009. El despliegue inicial de la HAART en 1996-1999 coincidió con una disminución del 40% en los nuevos diagnósticos de VIH por año ($p=0,003$), mientras que los diagnósticos se mantuvieron estables en el período 2000-2003 ($p=0,954$) a la vez que la cobertura con HAART se mantenía incambiada (43).

Entre 2004 y 2009, se produjo una segunda expansión prospectiva de la HAART a la que se relacionó con una reducción del 23% en los nuevos diagnósticos de VIH por año ($p<0,001$). La carga viral de VIH-1 media en plasma a nivel poblacional, que se calcula teniendo en cuenta todos los casos de VIH conocidos en BC en el año, se redujo de manera impresionante durante el período en estudio, pasando de 4,6 log₁₀ copias/mL en 1996 a 1,7 log₁₀ copias/mL ($p<0,001$) en 2009. Es de hacer notar que las tasas anuales de sífilis, gonorrea y clamidia, como marcadores sustituto de actividad sexual de alto riesgo, no se redujeron durante el período en cuestión, lo que sugiere que los cambios observados en los nuevos diagnósticos de VIH no se podían explicar como resultado de cambios en las conductas de riesgo sexual ni de prácticas en el uso de agujas. También la cantidad de pruebas de VIH realizadas en BC se incrementó permanentemente durante el período en estudio (43).

La correlación general entre la cantidad de pacientes bajo HAART y la de quienes dieron VIH positivo por primera vez por año fue de -0,89 ($p<0,0001$). Por cada 100 pacientes que comenzaran con la HAART, la cantidad de nuevos casos de VIH se redujo por un factor de 0,97 (95% IC 0,96—0,98), y por cada reducción log₁₀ en carga viral, la cantidad de nuevos casos de VIH se redujo en un factor de 0,86 (0,75—0,98). Por lo tanto, la experiencia en BC demuestra que, a

nivel poblacional, hay una fuerte correlación entre los niveles de incremento en el uso de la HAART, la menor carga viral en la comunidad y la menor cantidad de nuevos diagnósticos de VIH por año (43).

Conclusión

Ya hace mucho tiempo que se ha aceptado que la HAART es extraordinariamente eficaz en la prevención del avance de la enfermedad y de la muerte entre los infectados por el VIH. Ahora, la evidencia indica que su eficacia es del mismo modo extraordinaria para reducir la transmisión del VIH. El impacto de la HAART sobre la transmisión del VIH se halla presente durante el embarazo y la lactancia materna, después de la exposición sexual, en el contexto del uso de drogas inyectables y a nivel poblacional en general. Estudios de costo-eficacia confirman que la ampliación de la cobertura con HAART no es sólo atractiva desde el punto de vista financiero (50), sino que, con el tiempo, puede dar lugar a un ahorro de costos, ya que, inicialmente, reduce la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH, así como la incidencia de éste, pero, eventualmente, también reduce la prevalencia del VIH.

Sobre la base de estas consideraciones, la HAART debería ponerse a disposición de todas las personas con infección por VIH, con la excepción de los relativamente poco frecuentes “controladores de élite” (definidos como aquellos individuos con infección por VIH que, en ausencia de una terapia, mantienen naturalmente una carga viral en plasma indetectable o muy baja, con un número normal y estable de células CD4). Esto es totalmente coherente con las recomendaciones efectuadas en 2010 por el Panel de la IAS-EE.UU. respecto al uso óptimo de la terapia antirretroviral en adultos con infección por VIH (51). El no expandir rápidamente el acceso a la terapia antirretroviral sería inaceptable; más aún: sería éticamente cuestionable y económicamente miope.

Hoy, tenemos evidencias incontestables de que el incremento del tratamiento es una de las estrategias preventivas más extraordinariamente eficaces contra el VIH. Tenemos que ir más allá de la dicotomía entre prevención y tratamiento del VIH, como lo ha defendido contundentemente ONUSIDA como parte de una estrategia abarcativa de prevención combinada (52).

Hoy, ya no somos un contrapeso; tenemos la respuesta: es concluyente que el tratamiento previene

la morbilidad, la mortalidad y la transmisión. A partir de aquí, ya no va a ser aceptable considerar alguno de estos objetivos en forma aislada, se los deberá considerar conjuntamente. Los nuevos lineamientos normativos deberán incorporar el tratamiento como prevención sin excepciones. El valor preventivo agregado de la HAART significa un cambio impresionante en el valor del empeño por el Acceso Universal originalmente concebido como humanitario. Esto debería servir para darle más energía a la lucha del G8 por el Acceso Universal, como medio para dar fin, definitivamente, al impacto del SIDA y al crecimiento de la epidemia del VIH. Como dijera recientemente en el Vaticano Michel Sidibé, Director Ejecutivo de ONUSIDA, "Esto (el tratamiento como prevención) constituye una verdadera innovación en la respuesta ante el sida". Además, agregó: "la provisión de fondos para la atención sanitaria es una obligación moral, un derecho y no un lujo".

Por cierto, treinta años después de aparecida la epidemia, la ampliación de la cobertura con HAART ha surgido como la clave para el control global del VIH

y el sida. En la próxima década se demostrará hasta qué punto la comunidad global tiene el liderazgo y el compromiso necesarios para poner en práctica un paquete de prevención exhaustivo, que incluya una rápida expansión del acceso a la HAART, para poder detener al VIH y el sida.

Agradecimientos

EL autor agradece la soberbia ayuda editorial recibida de la Srta. Kelly Hsu.

Declaraciones financieras: El Dr. Montaner recibe apoyo del Ministerio de Servicios Sanitarios de la Provincia de British Columbia; mediante un Premio a la Traducción de Conocimientos de los Institutos Canadienses de Investigación Sanitaria (CIHR); y a través de un Premio Avant-Garde (No. 1DP1DA026182-01) del Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas, en los Institutos Nacionales de Sanidad de los EE.UU. Además, recibió ayuda financiera de Merck, Gilead and ViiV Healthcare para apoyar la investigación sobre Tratamiento como Prevención.

Referencias

- Dieffenbach, C and Fauci T. Thirty Years of HIV and AIDS: Future Challenges and Opportunities. *Ann Intern Med.* 2011; 154:766-771
- Richman DD, Margolis DM, Delaney M, Greene WC, Hazuda D, Pomerantz RJ. The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science* 2009; 323:1304-07.
- HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals. Trono D, Van Lint C, Rouzioux C, Verdin E, Barré-Sinoussi F, Chun TW, Chomont N. *Science.* 2010 Jul 9;329(5988):174-80.
- Dolin, R. HIV Vaccine Trial Results - An Opening for Further Research. *NEJM* 2009; 361:2279-80.
- Letvin, NL. Moving Forward in HIV Vaccine Development. *Science* 2009; 326:1196-98.
- Wood E, Tyndall MW, Spittal PM, et al. Factors associated with persistent high-risk syringe sharing in the presence of an established needle exchange programme. *AIDS* 2002; 16:941-43.
- Gayle HD. Expanding access to HIV prevention. *AIDS Res Ther* 2006; 3:2.
- Kerr T, Kaplan K, Suwannawong P, Jurgens R, Wood E. The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria: funding for unpopular public-health programmes. *Lancet* 2004; 364:11-12.
- Stover J, Bertozzi S, Gutierrez JP, Walker N, Stanecki KA, Greener R, Gouws E, Hankins C, Garnett GP, Salomon JA, Boerma JT, De Lay P, Ghys PD. The Global Impact of Scaling Up HIV/AIDS Prevention Programs in Low- and Middle-Income Countries *Science* 2006; 311(5766):1474-76.
- Bertozzi S, Laga M, Bautista-Arredondo S, Coutinho A. Making HIV prevention programmes work. *The Lancet*, 2008; 372(9641):831-44.
- Piot P, Bartos M, Larson H, Zewdie D and Mane P. Coming to terms with complexity: a call to action for HIV prevention *The Lancet*, 2008; 372:845-59.
- Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981; 30:250-2.
- Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men—New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981; 30:305-8.
- <http://www.unaids.org/en/>
- Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Gataric N, et al. Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. *Lancet* 1997; 349:1294.
- Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, et al. Mortality of HIV-1- infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006; 367:817-24.
- Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, Mercincavage LM, Schackman BR, Sax PE, Weinstein MC, Freedberg KA. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis* 2006; 194:11-19.
- Hogg RS, Heath KV, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998; 27:450-54.

19. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372:293-99.
20. Quinn T., Wawer M., Sewankambo N. et al. (2000) Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *New England Journal of Medicine*. Vol. 342, 921 – 929.
21. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group*. *N Engl J Med*. 1994 Nov 3;331(18):1173-80.
22. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, Baum JB, Tesoriero JM, Savicki R. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1998 Nov 12;339(20):1409-14.
23. Blower S, Gershengorn HB, Grant RM. A tale of two futures: HIV and antiretroviral therapy in San Francisco. *Science* 2000; 287:650-54.
24. Velasco-Hernandez JX, Gershengorn HB, Blower SM. Could widespread use of combination antiretroviral therapy eradicate HIV epidemics? *Lancet Infect Dis* 2002; 2(8):487-93.
25. Salomon JA, Hogan DR, Stover J, Stanecki KA, Walker N, Ghys PD, Schwartländer B. Integrating HIV prevention and treatment: From slogans to impact. *PLoS Medicine*, <http://www.plosmedicine.org>, January 2005; 2(1):e16.
26. Montaner J, Hogg R, Wood E, et al. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet* 2006; 368:531-36.
27. Wood E, Braitstein P, Montaner J, Schechter MT, Tyndall MW, O'Shaughnessy M, Hogg RS. Extent to which low-level use of antiretroviral treatment could curb the AIDS epidemic in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2000; 355:2095-00.
28. Cohen MS, Gay C, Kashuba AD, Blower S, Paxton L. Narrative review: antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. *Ann Intern Med* 2007; 146(8):591-01.
29. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009; 373:48-57.
30. Pao D, Pillay D, Fisher M. Potential impact of early antiretroviral therapy on transmission. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4:215-21.
31. Vernazza PL, Gilliam BL, Flepp M, et al. Effect of antiviral treatment on the shedding of HIV-1 in semen. *AIDS* 1997; 11:1249-54.
32. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS* 2000; 14:415-21.
33. Lorello G, la Porte C, Pilon R, Zhang G, Kar-nauchow T, MacPherson P. Discordance in HIV-1 Viral Loads and Antiretroviral Drug Concentrations Comparing Semen and Blood Plasma. *HIV Medicine* 2009; 10(9):548-54.
34. Sheth PM, Kovacs C, Kemal KS et al. Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23(15):2050-54.
35. Marcelin AG, Tubiana R, Lambert-Niclot S et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1RNA in blood plasma. *AIDS* 2008; 22(13):1677-79.
36. Neely MN, benning L, Xu J et al. Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(1):38-42.
37. Pietro Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bulletin des Médecins Suisses* 2008; 89:5:165-69.
38. Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR, et al. Genital HIV-1 RNA Predicts Risk of Heterosexual HIV-1 Transmission. *Sci Transl Med* 6 April 2011 3:77ra29
39. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 2000; 283: 1175-82.
40. African Ambassadors and UNAIDS join hands to eliminate mother-to-child transmission of HIV. 03 June 2010. <http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2010/june/20100603africanunion/> (accessed June 25th 2011)
41. Fang C, Hsu H, Twu S, Chen M, Chang Y, Hwang J, Wang J, Chuang C. Decreased HIV Transmission after a Policy of Providing Free Access to Highly Active Antiretroviral Therapy in Taiwan *J Infect Dis* 2004; 190(1):879-85.
42. Montaner JSG, Lima VD, Barrios R, Yip B, Wood E, Kerr T, Shannon K, Harrigan PR, Hogg RS, Daly P, Kendall P. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *The Lancet* - 14 August 2010; 376(9740):532-539.
43. Smith RJ, Okano JT, Kahn JS, Bodine EN, Blower S. Evolutionary Dynamics of Complex Networks of HIV Drug-Resistant Strains: The Case of San Francisco Science 2010; 327(5966):697-01.
44. Attia S, Egger M, Müller M, et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; 23(11):1397-04.
45. Donnell D, Kiarie J, Thomas K, Baeten J, Lingappa J, Cohen C, Celum C. ART and risk of heterosexual HIV-1 transmission in HIV-1 serodiscordant African couples: A multinational prospective study. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, February 16-19, 2010. Abstract 136.
46. Initiation of Antiretroviral Treatment Protects Uninfected Sexual Partners from HIV Infection. http://www.hptn.org/web%20documents/PressReleases/HPTN052PressReleaseFINAL5_12_118am.pdf (al que se tuvo acceso el 25 de junio de 2011)
47. Wood E, Kerr T, Marshall BDL, Li K, Zhang R, Hogg RS, Harrigan PR, Montaner JSG. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338:b1649:1191-94.
48. Kirk G, Galai N, Astemborski J, Linas B, Celentano D, Mehta S, and Vlahov D. Decline in Community Viral Load Strongly Associated with Declining HIV Incidence among IDU. CROI 2011. Session 101. Poster #484.
49. Volkow ND, Montaner J. Enhanced HIV testing, treatment, and support for HIV-infected substance users. *JAMA*. 2010 Apr 14;303(14):1423-4.
50. Johnston KM, Levy AR, Lima VD, Hogg RS, Tyndall MW, Gustafson P, Briggs A, Montaner JS. Expanding access to HAART: a cost-effective approach for treating and preventing HIV. *AIDS*. 2010 Jul 31;24(12):1929-35.
51. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection – 2010 – Recommendations of the IAS–USA Panel *JAMA*. 2010; 304(3):321-333.
52. Coates TJ, Richter L, Caceres C. Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better. *Lancet*. 2008 Aug 23;372:669-84.