

ARTÍCULO DE REVISIÓN**Una revisión científica, histórica y reflexiva, sobre los 40 años del descubrimiento del virus de inmunodeficiencia humana*****A scientific, historical and reflective review, on the 40 years of the discovery of the human immune deficiency virus*****Luis Figueroa-Montes**^{1,2,3,4,a}¹Servicio de Patología Clínica, Hospital III Suarez Angamos, EsSalud. Lima, Perú.²Presidente de la Asociación Médica Peruana de Patología clínica. Lima, Perú.³Director de Medicina del Laboratorio. Lima, Perú.⁴Directivo del colegio médico del Perú.^aMédico Patólogo Clínico**Resumen**

El VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) es un virus que ataca el sistema inmunitario del cuerpo. Si el VIH no se trata puede causar SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). Hasta la actualidad no existe una cura eficaz. Una vez que se contrae el VIH, se lo tiene de por vida. Sin embargo, con la atención médica adecuada, se puede controlar. Las personas con infección por el VIH que reciben el tratamiento eficaz pueden tener una vida larga y saludable. La presente revisión científica, histórica y reflexiva, tiene como objetivo conocer los principales acontecimientos en estos 40 años del descubrimiento del virus de inmunodeficiencia humana. En la primera parte conoceremos algunos de estos hitos de forma detallada, como ¿Quiénes iniciaron los estudios y publicaciones sobre el VIH? ¿Quiénes obtuvieron el premio nobel por descubrir el VIH? impacto mediático, entre otros. En la discusión conocerás detalles del avance en la vacunación y porque hasta la actualidad no tenemos una vacuna eficaz, algunas alternativas de prevención con antiretrovirales en personas con riesgo de infección y los retos que aún persisten a pesar de tantos años. Conocer los principales eventos alrededor del VIH es fundamental para seguir luchando contra este virus.

Palabras clave: vacuna viral, síndromes de deficiencia inmunológica, transfusiones de sangre, diagnóstico de laboratorio, profilaxis posterior a la exposición, profilaxis previa a la exposición. (Fuente: DeCS-BIREME)

Abstract

HIV (human immunodeficiency virus) is a virus that attacks the body's immune system. If HIV is not treated it can cause AIDS (acquired immunodeficiency syndrome). To date there is no effective cure. Once you get HIV, you have it for life. However, with proper medical care, it can be controlled. People with HIV infection who receive effective treatment can live long, healthy lives. The objective of this scientific, historical and reflective review is to understand the main events in these 40 years of the discovery of the human immunodeficiency virus. In the first part we will learn about some of these milestones in detail, such as: Who initiated studies and publications on HIV? Who won the Nobel Prize for discovering HIV? media impact, among others. In the discussion you will learn details of the progress in vaccination and why to date we do not have an effective vaccine, some prevention alternatives with antiretrovirals in people at risk of infection and the challenges that still persist despite so many years. Knowing the main events surrounding HIV is essential to continue fighting this virus.

Keywords: viral vaccine, immunologic deficiency syndromes, blood transfusions, laboratory diagnosis, post-exposure prophylaxis, pre-exposure prophylaxis (source: MeSH-BIREME).

Citar como: Figueroa-Montes L. Una revisión científica, histórica y reflexiva, sobre los 40 años del descubrimiento del virus de inmunodeficiencia humana. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2024; 8(1): 1-13. <https://doi.org/10.35839/repis.8.1.2041>

Correspondencia a: Luis Figueroa Montes; **Correo:** patologoclinico@gmail.com

Orcid: Figueroa-Montes L.: <https://orcid.org/0000-0002-3708-8603>

Conflicto de interés: el autor niega conflictos de interés.

Financiamiento: autofinanciado.

Editor: Vicky Panduro Correa, UNHEVAL

Recibido: 21 de diciembre de 2023
Aprobado: 22 de marzo de 2024
En línea: 25 de marzo de 2024

Coyright: 2616-6097/©2024. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Una revisión científica, histórica y reflexiva, sobre los 40 años del descubrimiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana

Es probable que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se propagó de primates no humanos a humanos de forma esporádica a lo largo del siglo XX. Sin embargo, sólo en la década de 1980 el virus llamó la atención del mundo, cuando los hombres homosexuales en los centros urbanos comenzaron a presentar una inmunodeficiencia avanzada e inexplicable. En esta publicación de Nature Reviews, refiere que el primer caso documentado del VIH fue en 1959⁽¹⁾. Sin embargo, otra publicación, menciona que la pandemia del VIH-1 del grupo M, se inició en Kinshasa alrededor de principios de 1920 y su expansión espacial en África central, se debió a una red de transporte que conectaba los principales centros de la población del país con otras regiones del subcontinente⁽²⁾. Los resultados de esta investigación, reconstruyen la dinámica temprana del VIH-1 y resaltan el papel de los cambios sociales y las redes de transporte en el establecimiento de este virus en las poblaciones humanas⁽²⁾. Veamos algunos de los principales acontecimientos que están relacionados a estos primeros 40 años del descubrimiento del VIH.

Primeros casos de pacientes con inmunodeficiencia celular

La evidencia publicada sobre pacientes con inmunodeficiencia celular severa, inicia en la década de los 80. En 1981, se reporta una inusual incidencia de infecciones oportunistas (en especial por *Pneumocystis carinii*) y de Sarcoma de Kaposi en pacientes homosexuales de la costa este (New York) y oeste (San Francisco, California) en Estados Unidos. Por esta razón, en un primer momento, se le denomina la «Peste rosa». Pero, este síndrome de inmunodeficiencia adquirida se propaga de forma rápida y al año del primer caso, en 1982 existían 355 casos en EE.UU. en pacientes homosexuales, pero también en usuarios de drogas intravenosas y haitianos⁽³⁾.

De la misma forma pacientes comenzaron a presentar diferentes infecciones cerebrales, producidas por microorganismos poco frecuentes, como el *Toxoplasma gondii*⁽⁴⁾.

En paralelo, en 1982 la comunidad científica y los médicos en los hospitales, comienzan a plantearse la posible transmisión por transfusión sanguínea de esta nueva enfermedad. Se observaron tres casos, en pacientes con hemofilia A. Se evidenció en base a sus antecedentes clínicos que el único factor de riesgo era el uso de los concentrados comerciales de factor VIII humano. Estos productos de plasma humano aparecieron en el mercado desde 1970⁽⁵⁾.

Un caso de inmunodeficiencia adquirida en un lactante por posible transmisión con hemoderivados fue publicado. Un neonato recibió múltiples transfusiones durante sus primeros días de vida, por enfermedad hemolítica del recién nacido. Tuvo infecciones recurrentes cuando tenía seis meses. Enfermedades como hepatitis, aftas, dermatitis por *Cándida*, otitis media e infección diseminada por *Mycobacterium avium* intracelular ocurrieron a los 14 meses de edad. Uno de sus donantes de plaquetas del niño desarrolló el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) diez meses después de la donación⁽⁶⁾.

Uno de los mayores desastres iatrogénicos de la historia de la medicina transfusional, lo constituyó la infección de los pacientes hemofílicos que recibían factores de la coagulación comerciales preparados a partir de grandes mezclas de plasma humano. A falta de un microorganismo identificado en los hemocomponentes y sin una prueba de laboratorio que permita un diagnóstico específico, los casos por transfusión siguieron ocurriendo. Con la infección de un único donante se contaminaba todo el lote. En EE.UU., en 1984, el 74% de los pacientes con hemofilia A y el 39% con hemofilia B estaban infectados con el VIH. El 90% de ellos se infectaron probablemente antes de 1981⁽⁷⁾.

Para el 4 de enero de 1983, existían 951 casos de SIDA, con 640 muertes en los EE.UU. Ante la hipótesis de que esta nueva enfermedad era contagiada por hemocomponentes, el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) que está realizando el seguimiento epidemiológico para determinar el origen y el U.S. Food and Drug Administration (FDA) que administraba los bancos de sangre en los EE.UU, se reunieron para debatir este gran problema⁽⁸⁾.

En esta reunión, los miembros del CDC ante la ausencia científica de tener el nombre de lo que producía el SIDA, plantean una alternativa a las autoridades del FDA para descartar contaminación de esta entidad con pruebas de laboratorio contra el virus de la hepatitis B (VHB). Esto sin embargo fue criticado por las autoridades del FDA al no existir evidencia científica de la causa del VIH y que esa inversión no podría justificarse. En conclusión, se continuaría transfundiendo sangre a los pacientes a pesar del riesgo evidenciado, ocasionando la mayor iatrogenia en la medicina transfusional⁽⁸⁾.

Entonces la gran pregunta en ese momento histórico era *¿Cuál era la causa del SIDA?*

Primeras publicaciones que descubrieron el VIH

Francia: Françoise Barré y Luc Montagnier del Instituto Pasteur de Francia, el 20 de mayo de 1983, publican en la revista *Science*, el aislamiento de un retrovirus linfotrópico T en un paciente con riesgo de SIDA. Lo describen como un retrovirus perteneciente a la familia de los virus de la leucemia de células T humanas (HTLV) recién descubierto, pero distinto a los aislamientos previos, ha sido obtenido de un paciente caucásico con signos y síntomas de SIDA. Típico virus tumoral de ARN tipo C, que brota de la membrana celular, prefiere el magnesio para la actividad de transcriptasa inversa y tiene un antígeno interno p25 similar al HTLV p24⁽⁹⁾.

Este virus, así como los aislados anteriores de HTLV, pertenecen a una familia general de retrovirus linfotrópicos T que se transmiten en humanos y pueden estar implicados en varios síndromes patológicos, incluido el SIDA. Evidencian imágenes de microscopía electrónica de linfocitos de cordón umbilical productores de virus, con varias etapas de gemación de partículas en su superficie celular y realizan estudios de inmunoprecipitación de proteínas virales, marcadas con metionina. Denominan a este microorganismo «Virus asociado a la linfadenopatía - LAV». Concluyen que el papel de este virus en la etiología del SIDA aún está por determinarse⁽⁹⁾.

Estados Unidos: En 1980, Robert Gallo y sus colaboradores, descubrieron el primer retrovirus humano, denominado Virus Linfotrópico Humano de Células T tipo 1 (HTLV-1). Es decir, el Dr. Gallo y su equipo en el Instituto Nacional del Cáncer de Maryland en los Estados Unidos, tenía un prestigio ganado en retrovirus⁽¹⁰⁾.

El 20 de mayo de 1983, en la revista *Science*, Robert Gallo y sus colaboradores, publicaron el aislamiento de un virus de la leucemia de células T humanas en pacientes con SIDA. Se aisló un retrovirus humano tipo C perteneciente a un grupo, conocido como virus de la leucemia de células T humanas (HTLV). Se cultivaron linfocitos de sangre periférica de un paciente de EE.UU. y dos en Francia. Se aisló y caracterizó el virus del paciente estadounidense y se demostró que estaba relacionado con el subgrupo I del HTLV. El virus también se transmitió a células T humanas normales a partir de la sangre del cordón umbilical de un recién nacido. Plantean que es posible que los pacientes de los que se puede aislar el virus también puedan transmitirlo a otras personas⁽¹¹⁾.

Según los métodos utilizados en este estudio, plantean su utilidad para el crecimiento a largo plazo de estas células, para la identificación de antígenos específicos del agente etiológico del SIDA⁽¹¹⁾.

En este momento se inicia una escalada de diferentes publicaciones de ambos grupos de trabajo, además de otros grupos de investigación en todo el mundo. Sin embargo, en base a las lideradas por Francia y EE.UU. se impulsó el estudio del HIV.

Un año después, en mayo de 1984 se publicaron en la revista *Science*, cuatro artículos del grupo de Robert Gallo que describían un nuevo retrovirus humano como la causa probable del SIDA.

En un primer artículo, describe una técnica de transferencia electroforética Western que utiliza un lisado de HTLV-III purificado a partir de una línea celular que produce HTLV-III⁽¹²⁾.

En el segundo artículo, describe un primer intento de caracterizar serológicamente el HTLV-III utilizando Western blot y sueros de pacientes con pre-SIDA y SIDA⁽¹³⁾.

En el tercero, se cultivaron in vitro linfocitos de sangre periférica de pacientes con SIDA o con signos o síntomas que preceden al SIDA (pre-SIDA) con factor de crecimiento de células T añadido y se analizaron para determinar la expresión y liberación de células linfotrópicas T humanas retrovirus (HTLV)⁽¹⁴⁾.

Y en el último, en los seres humanos, algunos retrovirus trópicos T4 llamados HTLV-I pueden causar proliferación de células T y leucemia. El subgrupo HTLV-II también induce la proliferación de células T in vitro, pero su papel en la enfermedad no está claro. Se han aislado virus de un tercer subgrupo de retrovirus linfotrópicos T humanos, denominados colectivamente HTLV-III, a partir de células cultivadas de 48 pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)⁽¹⁵⁾.

Controversias sobre el descubrimiento del VIH

En esos años (1983-1985), se generaron algunas controversias científicas, donde la comunidad no tenía claro, al final ¿Quiénes descubrieron el VIH? Esto generaba un retraso sustancial en avanzar con pruebas diagnósticas contra el virus, estudios de medicamentos potenciales para su tratamiento, e iniciar estudios para una vacuna que genere un correlato de protección idóneo.

En septiembre de 1983, el Dr. Montagnier presentó sus resultados en una sesión nocturna de una reunión científica en el Laboratorio Cold Spring Harbor en Nueva York, su audiencia se mostró escéptica. En donde

mencionó «*Esta situación no es infrecuente en la ciencia, ya que los nuevos descubrimientos suelen generar controversia*». Texto escrito en su biografía del premio Nobel⁽¹⁶⁾.

Al final estos dos equipos de investigación de EE.UU. y Francia libraron una guerra épica de patentes sobre quién debería tener los derechos de propiedad intelectual de una prueba de diagnóstico basada en el virus. Esta disputa fue compleja, por eso en 1987, el presidente de Estados Unidos, Ronald Reagan, y el primer ministro francés, Jacques Chirac, emiten un comunicado común que pretende poner fin a la controversia sobre el mérito del descubrimiento del nuevo virus⁽¹⁷⁾.

Ambos gobiernos resolvieron esa disputa, declarando a ambos equipos codescubridores. Pero luego el equipo del Dr. Gallo fue acusado de haber adquirido indebidamente el virus del equipo de París, acusación que después fue rechazada por los investigadores. Las discusiones continuaron hasta 2002, cuando los rivales coincidieron públicamente en que el equipo de Montagnier había descubierto el VIH, pero Gallo fue el primero en demostrar su papel en el SIDA. Aun así, la controversia estalló una vez más en 2008, cuando se otorgó el premio Nobel por el avance en materia de VIH, y se pasó por alto la contribución de Gallo⁽¹⁷⁾.

Al margen de todos estos temas, ambos investigadores codescubridores Gallo y Montagnier, escribieron un interesante artículo titulado «SIDA en 1988». En este primer artículo colaborativo, presentan un tema único sobre el SIDA y detallan el descubrimiento y ofrecen perspectivas sobre una vacuna, terapia y otros temas⁽¹⁸⁾.

En la introducción de este interesante artículo mencionan que «*Hace tan sólo una década se creía que las enfermedades infecciosas ya no eran una gran amenaza en el mundo. Se pensaba que los desafíos para la salud pública provenían de las enfermedades crónicas no transmisibles. Esa confianza se hizo añicos a principios de los 80 con la llegada del SIDA. Una enfermedad devastadora causada por una clase de agentes infecciosos (retrovirus) que se habían encontrado por primera vez en seres humanos sólo unos años antes*».

Entre 1982 y 1984, se aclararon las líneas generales de la epidemia, se aisló un nuevo virus, el VIH causaba el SIDA, se formuló un análisis de sangre y se identificaron los virus⁽¹⁸⁾.

Donald Francis, comenzó su trabajo sobre el SIDA en 1981. Este médico epidemiólogo fue uno de los primeros científicos en sugerir que el SIDA era causado por un agente infeccioso. Para que tengas una idea de los detalles de este proceso, debes leer el libro titulado «Y la banda siguió tocando: política, gente y la epidemia del SIDA» de 1987 escrito por el periodista Randy Shilts. Este narra el proceso del descubrimiento y la propagación del VIH y SIDA. La incompetencia y la apatía hacia los inicialmente afectados (homosexuales) permitieron que su propagación empeorara. Este libro tiene un énfasis en la indiferencia del gobierno y las luchas políticas internas⁽⁸⁾.

Años después en 1993 se estrenó la película titulada «*And the Band Played On*» (En el filo de la duda, en España; Y la banda siguió tocando, en Argentina) docudrama estadounidense dirigido por Roger Spottiswoode y protagonizado por Matthew Modine. Está basado en el best seller escrito por Randy Shilts. Esta película explica de forma detallada y magistral como se descubrió el VIH, sus controversias en el descubrimiento entre Francia y EE.UU., las luchas de los activistas homosexuales, la postura del CDC y del FDA, entre otros. Una película que no debes dejar de ver⁽¹⁹⁾.

Denominación VIH

En varias publicaciones científicas de grupos de investigación la denominación del VIH tenía diferentes nombres, de los cuales destacaron dos: Virus Linfotrópico T Humano tipo III (HTLV-III) de Robert Gallo y Virus Asociado a la Linfadenopatía – LAV de Luc Montagnier⁽²⁰⁾.

Para poner fin a ello, el Subcomité de Retrovirus Humanos (del Comité Internacional sobre Taxonomía de los Virus) presidido por Harold Varmus, publicó en mayo de 1986 una carta en Science, donde se propuso el nombre Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), el cual fue aceptado por la comunidad internacional⁽²⁰⁾.

Impacto del uso de hemocomponentes en los EE.UU

En las décadas de 1970 y 1980, un promedio de 4,500 personas con hemofilia y otros trastornos de la coagulación se infectaron con el VIH y los virus de la hepatitis mediante el uso de factores de coagulación contaminados. Algunos de ellos infectaron involuntariamente a sus parejas, a menudo porque no eran conscientes de su propia infección. De esta corte, más de 3,000 personas han muerto y de 1,243 personas infectadas por el VIH, menos de 250 siguen vivas. Ahora sabemos que 380 niños con trastornos hemorrágicos estaban infectados con el VIH⁽²¹⁾.

En un artículo titulado «*Riesgo de transmisión del VIH por transfusiones de sangre antes de la implementación*

del tamizaje de anticuerpos contra el VIH-1», menciona que en la década de los 80 no existía una prueba de laboratorio disponible para realizar un tamizaje para detectar en la presencia de lo que ahora se conoce como VIH. Aunque la probabilidad actual de contraer el VIH tipo 1 a partir de una transfusión es muy baja; existía un riesgo significativo de dicha infección por transfusiones antes de la introducción de la detección anti-VIH-1 en marzo de 1985. Este tema, puso en riesgo el suministro de sangre en todo el país americano. En algunas ciudades de EE. UU. se estimaba que 1 de cada 90 transfusiones estaba infectada con el VIH⁽²²⁾.

Primera prueba de laboratorio para el diagnóstico del VIH

En marzo de 1985, se marca un hito clave en la lucha contra el VIH cuando la FDA aprobó la primera prueba para detectar VIH tipo 1 en los donantes de sangre. La aprobación de esta nueva prueba fue anunciada por la secretaria de salud y servicios humanos Margaret Heckler, y el comisionado de la FDA de EE. UU., Frank Young, en una abarrotada conferencia de prensa en Washington, al lado del Dr. Robert Gallo⁽²³⁾.

Abbott Park, en el 2010 publicó un artículo titulado «Veinticinco años de análisis de sangre del VIH. Esta prueba ayudó a transformar la crisis sanitaria mundial». Imagínese retrasar una cirugía que le salvará la vida o tener miedo de recibir o donar sangre por miedo a contraer VIH. Parece increíble hoy, pero hace años, esta era la realidad mientras el mundo luchaba por mantener el virus mortal fuera del suministro de sangre. Años después, gracias al desarrollo innovador de pruebas de diagnóstico críticas que pueden identificar VIH en la sangre: este riesgo ahora es mínimo y millones de pacientes reciben transfusiones de sangre de forma segura cada año⁽²³⁾.

El desarrollo de la primera prueba para detectar la exposición de los donantes al virus requirió nueve meses de trabajo continuo por parte de docenas de científicos de Abbott. Este primer kit de prueba, se denominó Abbott HTLV-III EIA. James Curran, M.D., decano y profesor de epidemiología de la Universidad Emory, comentó «La primera prueba de anticuerpos contra el VIH fue un hito fundamental en materia de salud pública que marcó el comienzo de una era de progreso científico contra el SIDA, en la que se salvaron incontables millones de vidas mediante mejoras detección del virus y prevención de su transmisión. Este avance fue un hito médico histórico. La sangre no era segura hasta que la prueba de anticuerpos contra el VIH llegó a nuestros laboratorios»⁽²³⁾.

En la página de los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health - NIH) de los EE.UU. en su oficina de historia y Museo de Stetten, está el primer kit de la prueba del VIH, aprobado en marzo de 1985⁽²⁴⁾. Ver figura 1.

Figura 1: Primer kit de la prueba del VIH, aprobado por la FDA



Fuente: FDA approved the first HIV test kit in March 1985. FDA History Office⁽²⁴⁾
<https://history.nih.gov/pages/viewpage.action?pageId=77234178>

La primera prueba de anticuerpos desarrollada en 1985, fue diseñada para detectar el VIH en productos sanguíneos. Los ensayos de primera generación detectaban anticuerpos Ig G (inmunoglobulina G) y resultaron positivos entre seis y 12 semanas después de la infección. Se produjeron resultados falsos positivos; por lo tanto, se desarrolló un algoritmo de dos pruebas utilizando una prueba de inmunofluorescencia o Western blot como procedimiento de confirmación⁽²⁵⁾.

La prueba de VIH de segunda generación adicionó antígenos recombinantes, y las de tercera generación incluyeron detección de Ig M (inmunoglobulina M), lo que redujo la ventana de prueba negativa en promedio a tres semanas después de la infección. Los ensayos de VIH de cuarta y quinta generación agregaron la detección del antígeno p24 al ensayo de detección, reduciendo la ventana de prueba negativa entre 11 a 14 días. La infección por VIH ahora puede detectarse en promedio dos semanas después de la exposición, con un número reducido de resultados falsos positivos⁽²⁵⁾.

En conclusión, las pruebas de laboratorio contra el VIH han pasado de ser utilizadas como un método para salvaguardar el suministro de sangre a ofrecerse como una prueba de diagnóstico de rutina. Hoy estas pruebas han avanzado hasta el punto en que la infección puede detectarse en promedio en dos semanas después de la exposición, con un número reducido de resultados falsos positivos⁽²⁵⁾.

Tratamiento antirretroviral y el primer fármaco contra el VIH

Durante décadas, se ha fomentado y promovido el desarrollo de terapias antirretrovirales que han transformado la infección por el VIH, de una infección casi fatal a una condición crónica manejable. En la década de 1980, la esperanza de vida media tras un diagnóstico de SIDA era de en promedio de un año. Hoy en día, con tratamientos combinados de medicamentos antirretrovirales iniciados de forma temprana en el curso de la infección por VIH, los pacientes con VIH tienen una esperanza de vida casi normal⁽²⁶⁾.

La azidotimidina (AZT), fue el primer fármaco para tratar la infección por VIH. Los científicos financiados por el Instituto Nacional del Cáncer, desarrollaron por primera vez la AZT en 1964 como una posible terapia contra el cáncer. El AZT resultó ineficaz contra el cáncer y fue archivado, pero en la década de 1980 se incluyó en un programa para identificar potenciales medicamentos para tratar el VIH/SIDA⁽²⁶⁾.

En el estudio de campo in vitro en el laboratorio, el AZT suprimió la replicación del VIH sin dañar las células normales, y la compañía farmacéutica británica Burroughs Wellcome financió un ensayo clínico para evaluar el fármaco en personas con SIDA. El AZT disminuyó las muertes y las infecciones oportunistas, aunque con efectos adversos graves. En marzo de 1987, el AZT se convirtió en el primer fármaco en obtener la aprobación de la FDA para el tratamiento del SIDA. Este medicamento, también conocido como zidovudina, pertenece a una clase de medicamentos conocidos como inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa⁽²⁶⁾.

En 1987, este ensayo clínico demostró que el AZT retrasó eficazmente la aparición del SIDA en personas asintomáticas con VIH, lo que marcó la primera demostración de un tratamiento para la infección por VIH⁽²⁶⁾.

Ronald Woodroof (Dallas, 1950 – 1992) fue un cowboy y activista estadounidense que creó el Club de Compradores de Dallas para la adquisición de medicamentos, como un esfuerzo para la lucha contra el VIH/SIDA en Texas, luego de haber sido diagnosticado con la enfermedad. La vida de Ronald se puede apreciar en la película titulada «Dallas Buyers Club» (en Hispanoamérica como El club de los desahuciados). Película biográfica estadounidense de 2013 dirigida por Jean-Marc Vallée y protagonizada por Matthew McConaughey. Fue objeto de un extenso reportaje escrito por el periodista Bill Minutaglio para The Dallas Morning News. En este drama podrás ver como escaló el inicio del tratamiento con AZT y como algunas personas buscaban otras alternativas por la toxicidad generada por este medicamento (27).

Impacto mediático de la infección por el VIH

Esta enfermedad hace décadas es portada de innumerables revistas científicas y no científicas. Además, hacerla visible y ver cómo impacta en los pacientes y familia fue necesario. Por ejemplo, vemos algunas portadas de la revista TIME, dedicada al VIH⁽²⁸⁾:

- 4 de julio de 1983: Dos años después de que se describiera por primera vez el SIDA, las percepciones erróneas y los mitos sobre la enfermedad proliferan. Los hombres homosexuales están siendo tratados como "leprosos".
- 12 de agosto de 1985: Aunque los investigadores comprenden más sobre la enfermedad, las infecciones se propagan rápidamente.
- 16 de febrero de 1987: A medida que las infecciones entre parejas heterosexuales comienzan a aumentar, el SIDA deja de ser una epidemia que afecta únicamente a las poblaciones homosexuales y a los usuarios de drogas intravenosas.
- 30 de diciembre de 1996: El Dr. David Ho es nombrado Hombre del Año por TIME por su trabajo en la combinación de medicamentos antivirales y combatir el VIH de manera temprana, lo que evita que el virus se replique.
- 12 de febrero de 2000: Si bien las terapias con medicamentos están controlando las infecciones en los países desarrollados, su costo y el desafío de distribuirlas en países de bajos ingresos, como África, considerado un cementerio de SIDA, es complejo. El estigma relacionado con el SIDA sólo fomenta la propagación del virus. La tragedia suprema es que tanta gente no sabe, o no quiere saber, lo que está

sucediendo.

En noviembre de 1990 hubo una imagen publicada por la revista LIFE, que suele ser incluida entre las fotografías más influyentes del siglo XX. La escena captada por la norteamericana Therese Frare, el 5 de mayo de 1990, fue una sesión de fotos realizada a David Kirby. Therese en una entrevista menciona *«David era un activista gay, y lo que yo traté de reflejar en la foto era que él también pertenecía a una familia, tenía un padre, una madre y una hermana, como cualquiera de nosotros, y que era digno de ser amado con ternura y de que sufrieran junto a él»*⁽²⁹⁾.

La única condición que puso David Kirby, fue que las imágenes no fuesen utilizadas con fines de lucro, un compromiso que Frare cumplió hasta hoy. Jamás cobró por los derechos de las fotos⁽²⁹⁾. Ver figura 2.

Figura 2: David Kirby con su familia



Fuente: Revista LIFE 1990. Enlace: <https://www.life.com/history/behind-the-picture-the-photo-that-changed-the-face-of-aids/>

En 2000, la Conferencia Internacional sobre el SIDA en África (Durban), tuvo la asistencia de miles de científicos, activistas, artistas, pacientes con VIH, compañías farmacéuticas, decisores, profesionales de salud, políticos, clero, jueces y ciudadanos comunes. Esta conferencia tuvo un gran impacto en el acceso a la terapia antirretroviral en todo el mundo. En efecto, en esta conferencia un activista muy joven Nkosi Johnson de 11 años, compartió con todos los asistentes su testimonio y mensaje^(30,31). Dijo:

«Hola, mi nombre es Nkosi Johnson. Vivo en Johannesburgo, Sudáfrica. Tengo SIDA. Nací VIH positivo»
«Estoy muy orgulloso de decir que ahora existe una política para que todos los niños infectados por el VIH puedan ir a las escuelas y no ser discriminado»
«Odio tener SIDA porque me enfermo mucho y me entristece mucho cuando pienso en todos los demás niños y bebés que están enfermos de SIDA. Sólo deseo que el gobierno pueda empezar a administrar AZT a madres embarazadas con VIH para ayudar a detener la transmisión del virus a sus bebés»

Años después (julio 2016) otra activista Anso Thom, recuerda a Nkosi Johnson, cuyo discurso en 2000 criticó al gobierno de Thabo Mbeki delante de miles de personas *«Estimado Nkosi, han pasado 15 años desde que moriste. Habrías cumplido 27 años este año. Me imagino que fue un alivio, un largo respiro después de llevar una carga demasiado pesada en tu corta vida. Fuiste una luz guía para la generación del VIH en la década de 1990, un héroe y activista reacio que sonrió con valentía cuando apareciste en los titulares por primera vez, mientras tu escuela primaria luchaba por saber cómo lidiar con tu enfermedad»*^(30,31).

Premio Nobel de Medicina 2008, a los franceses, por el descubrimiento del VIH

Francoise Barre-Sinoussi y Luc Montagnier, investigadores del Instituto Pasteur de Francia descubrieron el VIH. La replicación viral se identificó en linfocitos de pacientes con ganglios linfáticos grandes, en las primeras etapas de inmunodeficiencia adquirida y en sangre de pacientes con enfermedad en etapa tardía. Caracterizaron este retrovirus como el primer lentivirus humano, basándose en sus propiedades morfológicas, bioquímicas e inmunológicas. El VIH deteriora el sistema inmune por su replicación masiva y al daño celular de los linfocitos. Este descubrimiento fue un requisito previo para la comprensión actual de la biología de la enfermedad y su tratamiento antirretroviral⁽³²⁾.

Poco después del descubrimiento, varios equipos de investigación, contribuyeron a la demostración definitiva

del VIH como causa del SIDA. El descubrimiento de Barré y Montagnier hicieron posible la clonación rápida del genoma del VIH-1. Esto condujo al desarrollo de métodos para diagnosticar pacientes infectados y examinar productos sanguíneos, limitando el avance de la pandemia. El desarrollo de varias clases de nuevos fármacos antivirales también es resultado del conocimiento de los detalles del ciclo de replicación viral⁽³²⁾.

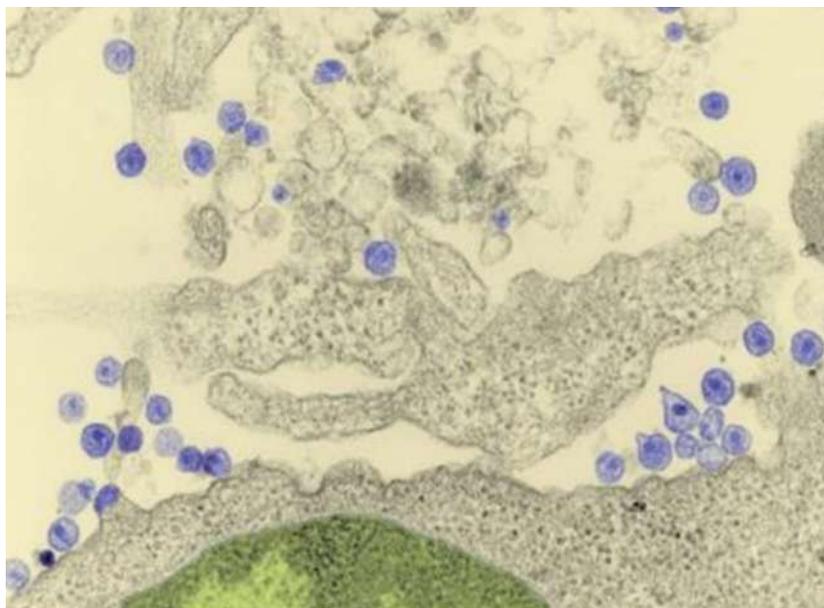
Nunca antes la ciencia y la medicina habían sido tan rápidas a la hora de descubrir, identificar el origen y proporcionar tratamiento para una nueva entidad patológica. El éxito de la terapia antirretroviral hace que la esperanza de vida de las personas con infección por VIH sea similar a las personas no infectadas⁽³²⁾.

Instituto Pasteur: 40 años del descubrimiento del VIH

El Instituto Pasteur (Institut Pasteur) de Francia, en relación a los 40 años del descubrimiento del VIH, realiza una revisión de esos momentos. En 1983, el VIH, virus responsable del SIDA, fue aislado por virólogos del instituto. Una primera observación al microscopio fue confirmada en una publicación en Science. La revelación de este retrovirus cambió de forma gradual las creencias en torno a esta enfermedad. Este descubrimiento también reunió a pacientes e investigadores en torno a uno de los mayores desafíos contemporáneos de la salud humana⁽³³⁾.

En diciembre de 1982, la joven investigadora Françoise Barre-Sinoussi trabajaba en el laboratorio de Jean Claude Chermann, en la Unidad de Oncología Viral de Luc Montagnier. Ellos son contactados por los médicos y virólogos del Hospital Bichat de París para la misión de aislar un retrovirus desconocido, cercano al HTLV (virus linfotrópico T humano). En enero de 1983 se llevó al laboratorio una primera muestra de ganglio linfático de un paciente en fase pre-SIDA. «*Fue extremadamente rápido: hicimos las primeras pruebas el 12 de enero de 1983 y ya teníamos una importante actividad de transcriptasa inversa el 27 de enero*», recuerda Françoise. Al microscopista de la Unidad, Charlie Dauguet, se le asigna la tarea de visualizar partículas similares a retrovirus en el cultivo bajo un microscopio electrónico. Después de mucha paciencia, el 4 de febrero de 1983, a las 17.45, gritó ¡Eureka, ya está, lo veo, lo tengo! La primera fotografía del virus fue tomada ese día⁽³³⁾. Ver figura 3.

Figura 3: Foto del 4 de febrero de 1983. Primera foto del virus VIH-1 en los laboratorios del Instituto Pasteur. Hace 40 años se identificó por primera vez el virus.



Fuente: Instituto Pasteur. <https://www.pasteur.fr/en/research-journal/news/40-years-hiv-discovery-virus-responsible-aids-identified-may-20-1983>

«*El VIH lo cambió todo para mí*» refiere Françoise Barre-Sinoussi, retroviróloga del Instituto Pasteur, premio Nobel de Fisiología o Medicina y presidenta de una organización benéfica francesa contra el VIH/SIDA, mientras observa una selección de fotografías que recorren los 40 años que siguieron al descubrimiento del VIH en el Instituto Pasteur⁽³⁴⁾.

Françoise: «*Yo era una científica bastante convencional, muy centrada en la investigación básica de laboratorio, trabajando en los vínculos entre los retrovirus y el cáncer, pero no tenía contacto directo con pacientes ni con médicos y trabajadores sanitarios. El descubrimiento del VIH y mi investigación sobre el virus me acercaron a estas personas y me ayudaron a alinear mi trabajo más estrecho con sus necesidades*»⁽³⁴⁾.

PEPFAR (U.S. President Emergency Plan for AIDS Relief)

El Plan de Emergencia del Presidente para el Alivio del SIDA (PEPFAR) de los EE.UU. previene las infecciones por el VIH y acelera el progreso hacia el logro del control de la pandemia del VIH/SIDA en más de 50 países de todo el mundo. PEPFAR es el mayor compromiso de cualquier nación para abordar una sola enfermedad en la historia, gracias al apoyo bipartidista de diez congresos estadounidenses y cuatro administraciones presidenciales, y la generosidad del pueblo estadounidense. Desde su creación ha gastado más de 100 mil millones de dólares en la lucha contra el HIV y SIDA en más de 50 países, salvando unos 25 millones de vidas y permitiendo que 20 millones de personas inicien su tratamiento anti retroviral⁽³⁵⁾.

Desde que este programa fue lanzado en 2003 por el expresidente George Bush, esta iniciativa está en peligro, según declaraciones del director de la OMS, Dr. Tedros Adhanom, y pide al congreso estadounidense a renovar la financiación para PEPFAR. Pidió a los legisladores que se comprometan a cinco años más de financiación para el programa multimillonario, como un mensaje de que Estados Unidos sigue comprometido a poner fin al SIDA⁽³⁶⁾.

Discusión

Después de considerar líneas arriba algunos hitos sobre estos 40 años, hablaremos de cómo va el avance científico en la lucha para una cura definitiva al VIH, con diferentes estrategias como formas de administrar antivirales y tener una vacuna que genere un correlato de inmunoprotección ideal.

En un excelente artículo, se detallan los entretelones de la infección por el VIH. Esta enfermedad es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El VIH infectó a más de 75 millones de personas en todo el mundo y se estima que 37 millones de personas viven ahora con el virus⁽³⁷⁾.

Hoy conocemos más detalles de la manera como infecta el virus y produce daño celular de forma lenta. Durante la infección relativa al VIH, primero infecta las células diana en los tejidos mucosos y luego se propaga a través del sistema linfóide (conocida como fase de eclipse). Los niveles de ácido ribonucleico (ARN) se vuelven detectables por primera vez después de varios días y luego aumentan de manera exponencial, obteniendo un pico unas semanas más tarde, momento en el que la respuesta inmune adaptativa da como resultado un control parcial. Las respuestas de anticuerpos contra el VIH son ineficaces debido al rápido escape viral. Luego se establece un nivel de viremia en estado estacionario (punto de ajuste / set point), que refleja interacciones complejas entre virus y huésped. La destrucción mediada por el VIH de las células T CD4+ conduce a la inmunodeficiencia e inflamación crónica⁽³⁷⁾.

El recuento de los linfocitos T CD4+ en un adulto está entre 500 y 1,200 células por μl . A medida que el número de CD4+ disminuye a menos de 350 células por μl , el riesgo de complicaciones infecciosas comienza a aumentar, lo que lleva a una enfermedad más avanzada (CD4+ < 100 células por μl). La inmunodeficiencia asociada al VIH aumenta el riesgo de sarcoma de Kaposi, linfomas y cáncer de cuello uterino invasivo. El CDC define el SIDA sobre la base de la presencia de infección por VIH y un recuento de células T CD4+ menor a 200 células por μl o una complicación que define el SIDA⁽³⁷⁾.

Una de las características distintivas de la infección por el VIH-1 es la alta tasa de variación, estimada en el orden de una mutación por pocos eventos de replicación. Esta alta tasa de error, asociado con la replicación viral continua de alto nivel, conduce a una gran variación en el VIH-1. ¿Cuál de estas variantes sobrevive y prospera? Esto, está determinado por fuerzas selectivas aplicadas por el sistema inmunológico y los medicamentos antirretrovirales⁽³⁸⁾.

El gen de la envoltura, es capaz de resistir mutaciones extensas, como lo demuestra el hecho de que incluso dentro de un individuo infectado la secuencia de la envoltura varía entre un 0,6 al uno por ciento por año. Esta diversidad plantea grandes desafíos para el desarrollo de una vacuna preventiva⁽³⁹⁾.

Son 40 años que el VIH convive con la humanidad, y hasta ahora, no tenemos una vacuna segura y eficaz que genere una respuesta inmune duradera. La diversidad genética del virus, su alta tasa de mutación, su capacidad de recombinación viral y su rápida replicación impacta en los complejos mecanismos de evasión inmunitaria y consecuente escape viral. Todo esto no permite hasta fecha tener una vacuna. En un estudio observamos diferentes ensayos clínicos realizados en diferentes países, desde 1999 hasta la fecha. Muchos de ellos con eficacias que no superaron el 50%⁽⁴⁰⁾.

Las glicoproteínas de la envoltura del VIH-1, rara vez inducen potentes anticuerpos ampliamente neutralizantes en el huésped, en una infección o mediante vacunación. Por lo tanto, la biología de las interacciones VIH-1-huésped requiere que se diseñen nuevas estrategias para el desarrollo de vacunas que activen y expandan linajes de linfocitos B productoras de anticuerpos ampliamente neutralizantes⁽⁴⁰⁾.

Una vacuna protectora contra el VIH-1 será la vacuna más compleja jamás diseñada y empleará nuevas tecnologías de plataforma de vacunas, como ARNm modificados en liponanopartículas (LNP) o nuevos vectores. La tecnología modificada de ARNm y LNP que ha tenido tanto éxito para las vacunas contra el SARS-CoV-2, puede ser más adecuada para la producción de vacunas multicomponentes⁽⁴⁰⁾.

Recordar que esta tecnología ha permitido que se realice una lucha frontal con un virus que puso de rodillas a la humanidad. El desarrollar vacunas ARNm eficaces contra la SARS-CoV-2 durante la pandemia, permitió a sus creadores Katalin Karikó y Drew Weissman, obtener el premio nobel de Fisiología o Medicina 2023⁽⁴¹⁾.

Una publicación titulada «11 ensayos clínicos que darán forma a la medicina en 2024», incluye un ensayo clínico que evaluará la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de VIR-1388 (mecanismos de transfección de un citomegalovirus), evaluará la prevención de la infección por el VIH. VIR-1388 está diseñado para instruir al sistema inmunológico a producir células T que puedan reconocer el VIH y señalar una respuesta inmune para evitar que el virus establezca una infección crónica⁽⁴²⁾.

Existen varios antiretrovirales que en la actualidad se utilizan en diferentes esquemas a nivel mundial para combatir a los pacientes con una infección por el VIH. Estos esquemas de primera o segunda línea dependerán de los antecedentes de los pacientes y si existen mecanismos de resistencia antiretroviral. En adición existen dos formas de tratamiento utilizadas para afrontar casos de una potencial reciente exposición viral al VIH y para pacientes con riesgo constante de infectarse.

La *profilaxis posexposición (PEP)* significa tomar medicamentos contra el VIH dentro de las 72 horas posteriores a una posible exposición, para prevenir la infección por VIH. La PEP debe usarse solo en situaciones de emergencia. No se destina como uso regular por las personas que pueden estar expuestas al VIH con frecuencia. La PEP no sustituye el uso regular de otros métodos de prevención⁽⁴³⁾.

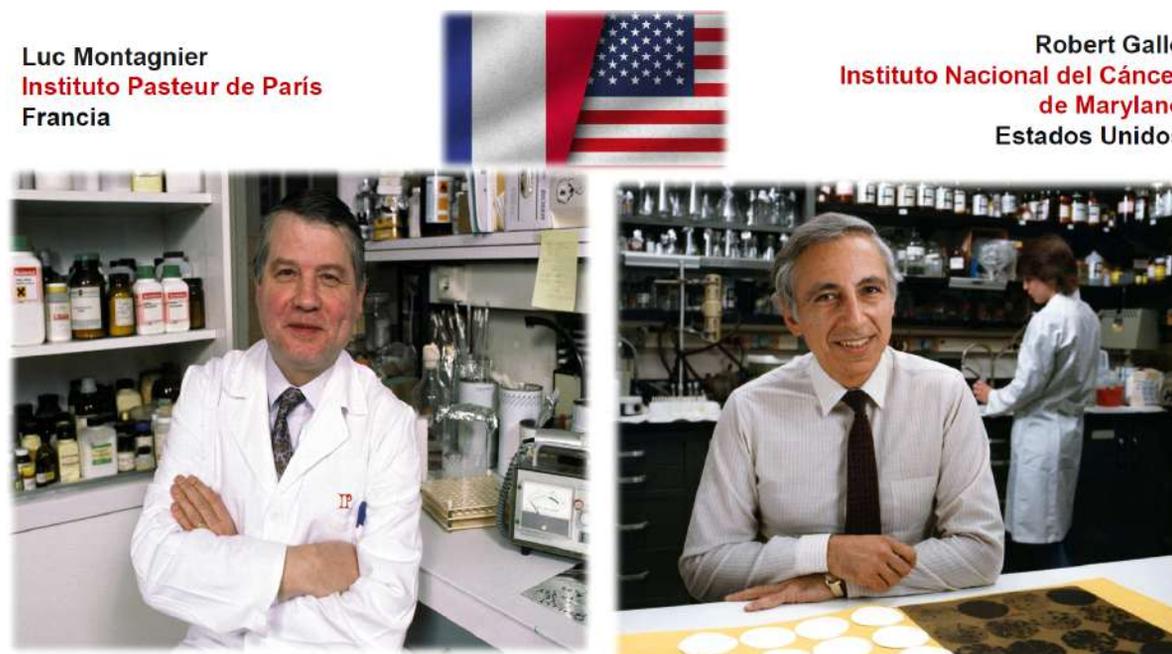
La *profilaxis preexposición (PrEP)* son medicamentos que reducen sus probabilidades de contraer el VIH a través de las relaciones sexuales o el consumo de drogas inyectables. Cuando se toman según las indicaciones, los medicamentos de la PrEP son muy eficaces para prevenir la infección. La PrEP es segura; sin embargo, algunas personas presentan efectos secundarios, como diarrea, náuseas, dolor de cabeza, fatiga y dolor de estómago. Estos efectos secundarios suelen desaparecer con el tiempo⁽⁴⁴⁾. Las directrices de la OMS sobre PrEP recomiendan su uso de forma diaria, tanto para hombres como para mujeres, que corren riesgo sustancial de adquirir el VIH⁽⁴⁵⁾.

Un interesante estudio refiere que en presencia de terapia antirretroviral para PrEP o PEP, tecnologías de prueba disponibles para la detección de la carga viral para el diagnóstico de VIH, pueden dar resultados falsos negativos. Se necesita investigar y vigilar este tema, para determinar ensayos apropiados y algoritmos de prueba óptimos que sean precisos, asequibles y sostenibles, para evitar este impacto analítico⁽⁴⁶⁾.

La OMS, propone una estrategia conocida como: 95 – 95 – 95. Se espera que de aquí al 2025, el 95% de las personas que viven con el VIH deberían haber recibido un diagnóstico, el 95% de ellas deberían estar tomando tratamientos antirretrovíricos que salvan vidas, y el 95% de las personas que viven con el VIH deberían haber logrado suprimir la carga vírica, tanto para beneficio de su salud como para disminuir la transmisión del VIH. Si tomamos al conjunto de las personas que viven con el VIH, el 86% (73-98%) conocía su condición, el 76% (65-89%) estaba recibiendo tratamiento antirretrovírico y el 71% (60-83%) había logrado suprimir la carga vírica⁽⁴⁷⁾.

El VIH, sigue siendo uno de los mayores problemas para la salud pública en el mundo y se ha cobrado 40,4 millones de vidas. No hay cura para la infección por el VIH. Considerando el acceso a la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la atención eficaces del VIH y de las infecciones oportunistas, la infección por el VIH se ha convertido en un problema de salud crónico tratable que permite que las personas que han contraído el virus puedan vivir muchos años con buena salud⁽⁴⁷⁾.

Para finalizar este artículo incluiré lo que Gallo y Montagnier escribieron en su artículo SIDA en 1988. «*Ambos estamos seguros de que la ciencia encontrará una cura y una vacuna para el SIDA. Pero no será mañana. El virus estará con nosotros durante mucho tiempo. Durante ese tiempo, ninguna persona sensata puede esperar que las soluciones provengan únicamente de autoridades como científicos, gobiernos o corporaciones. Todos debemos aceptar responsabilidades. Aprender cómo se contagia, reducir las conductas de riesgo, no al uso de drogas y evitar estigmatizar a las víctimas de la enfermedad, es lo que debemos lograr*»⁽¹⁸⁾. Ver figura 4.

Figura 4: Dr Luc Montagnier (izquierda) y el Dr Rober Gallo (derecha)

Fuente: ¿Quién descubrió el VIH? Enlace: <https://www.sciencefocus.com/the-human-body/who-discovered-hiv>

Conclusión

Después de esta revisión histórica, científica y reflexiva, observamos que el descubrimiento del VIH generó un impacto mediático importante, del cual hasta la fecha persiste el estigma social. Continuar con el avance de nuevos antiretrovirales y una vacuna eficaz y segura, son desafíos futuros. Preguntas como: ¿Cómo podemos desarrollar una vacuna eficaz contra el VIH con anticuerpos altamente neutralizantes? o ¿Cómo podemos eliminar el reservorio viral persistente en las personas que viven con el virus? Siguen sin responder⁽³³⁾. Es fundamental que los profesionales de Medicina de Laboratorio, conozcamos los detalles de este descubrimiento y hagamos visible la contribución de los profesionales que estuvieron al frente en la lucha contra este virus⁽⁴⁸⁾.

Contribución del autor

El autor declara que participo desde la concepción de idea, redacción de borrador, edición crítica y aprobación del contenido final.

Referencias bibliográficas

1. Deeks, S., Overbaugh, J., Phillips, A. et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15035 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
2. Faria NR, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*. 2014 Oct 3;346(6205):56-61. <https://doi:10.1126/science.1256739>.
3. Centers for Disease Control. Update on Kaposi sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons. United States. *MMWR* 1982;31:294- 301. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001111.htm>
4. Ayoade F, Joel Chandranesan AS. HIV-1–Associated Toxoplasmosis. [Updated 2022 Sep 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441877/>
5. Centers for Disease Control. Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR* 1982;31:365-367. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001126.htm>
6. Ammann AJ, et al. Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. *Lancet*. 1983 Apr 30;1(8331):956-8. [https://doi:10.1016/s0140-6736\(83\)92082-2](https://doi:10.1016/s0140-6736(83)92082-2)
7. Historia de la Medicina Transfusional. Jorge Decaro, Felipe Lemos, Martín Magri 2010. Capítulo 9: Historia de las enfermedades infecciosas transmisibles por la sangre. Pg. 163-182. <https://www.ammtac.org/docs/articulos/HISTORIA%20MEDICINA%20TRANSFUSIONAL.pdf>
8. And the Band Played on: Politics, People, and the AIDS Epidemic. Randy Shilts. Edición 2, ilustrada, reimpresión. Penguin Books, 1988. <https://www.amazon.com/Band-Played-Politics-Epidemic-20th-Anniversary/dp/0312374631>

<https://doi.org/10.35839/repis.8.1.2041>

9. F. Barré-Sinoussi et al. Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 220,868-871 (1983). <https://doi.org/10.1126/science.6189183>
10. Vahine, A. A historical reflection on the discovery of human retroviruses. *Retrovirology* 6, 40 (2009). <https://doi.org/10.1186/1742-4690-6-40>
11. Robert C. Gallo et al. Isolation of Human T-Cell Leukemia Virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 220,865-867(1983). <https://doi.org/10.1126/science.6601823>
12. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 1984 May 4;224(4648):497-500. <https://doi.org/10.1126/science.6200935>.
13. Schüpbach J, Popovic M, Gilden RV, Gonda MA, Sarngadharan MG, Gallo RC. Serological analysis of a subgroup of human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS. *Science*. 1984 May 4;224(4648):503-5. <https://doi.org/10.1126/science.6200937>.
14. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*. 1984 May 4;224(4648):500-3. <https://doi.org/10.1126/science.6200936>.
15. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, Schüpbach J, Gallo RC. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science*. 1984 May 4;224(4648):506-8. <https://doi.org/10.1126/science.6324345>.
16. Luc Montagnier (1932–2022). Virologist who won a Nobel prize for discovering HIV. *Nature* 603, 223 (2022) doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00653-y>
17. BBC Focus magazine. Who really discovered HIV? (Internet). Luis Villazon. Accedido en diciembre 2023. Enlace: <https://www.sciencefocus.com/the-human-body/who-discovered-hiv>
18. Gallo RC, Montagnier L. AIDS in 1988. *SciAm*. 1988 Oct;259(4):41-8. https://www.scientificamerican.com/index.cfm/_api/render/file/?method=inline&fileID=186C548F-4780-47CD-ACC7A56EC27DC515
19. And the Band Played On. HBO (internet). Accedido el 16 diciembre 2023. Enlace: <https://www.hbo.com/movies/and-the-band-played-on>
20. Varmus H, et al. Human immunodeficiency viruses. *Science*. 1986 May 9;232(4751):697. <https://doi.org/10.1126/science.3008335>.
21. The contaminated blood scandal. The Haemophilia Society (internet). Revisado en 12 dic 2023. Enlace: <https://haemophilia.org.uk/public-inquiry/the-infected-blood-inquiry/the-contaminated-blood-scandal/>
22. Busch MP, Young MJ, Samson SM, Mosley JW, Ward JW, Perkins HA. Risk of human immunodeficiency virus (HIV) transmission by blood transfusions before the implementation of HIV-1 antibody screening. The Transfusion Safety Study Group. *Transfusion*. 1991 Jan;31(1):4-11. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1991.31191096183.x>
23. Twenty-Five Years of HIV Blood Testing Helped to Positively Transform Global Health Crisis. Abbott (internet). Revisado el 16 dic 2023. Enlace: https://www.positivelypositive.ca/hiv-aids-news/Twenty-Five_Years_of_HIV_Blood_Testing.html
24. VIH/SIDA. Office of NIH History and Stetten Museum (internet). Revisado el 16 de diciembre de 2023. Enlace: <https://history.nih.gov/pages/viewpage.action?pageId=77234178>
25. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clin Vaccine Immunol*. 2016 Apr 4;23(4):249-53. <https://doi.org/10.1128/CVI.00053-16>
26. Antiretroviral Drug Discovery and Development. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (internet). Revisado 16 dic 2023. Enlace: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/antiretroviral-drug-development>
27. Dallas Buyers Club. Amazon (internet). Revisado el 17 dic 2023. Enlace: <https://www.amazon.com/Dallas-Buyers-Club-Matthew-McConaughey/dp/B00HZ0S240>
28. TIME Cover Stories on AIDS Through The Years. TIME (internet). Revisado 17 dic 23. Enlace: <https://time.com/72311/time-cover-stories-on-aids-through-the-years/>
29. Entrevista con Therese Frare: ¿Puede una foto cambiar la actitud global frente a la pandemia? La Nación (internet). Revisado el 17 dic 23. Enlace: <https://www.lanacion.com.ar/el-mundo/entrevista-con-therese-frare-puede-una-foto-cambiar-la-actitud-global-frente-a-la-pandemia-nid28082021/>
30. A letter to an 11-year-old Aids activist who shamed South Africa's president. The Guardian (internet). Revisado el 17 dic 23. Enlace: <https://www.theguardian.com/society/2016/jul/18/letter-to-11-year-old-aids-activist-nkosi-johnson-south-africa>
31. Durban: From AIDS 2000 to AIDS 2016. Spotlight (internet). Revisado el 17 dic 23. Enlace: <https://www.spotlightnsp.co.za/2016/07/18/durban-aids-2000-aids-2016/>
32. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023. Sun. 17 Dec 2023. Enlaces: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/summary/>
33. 40 years of HIV discovery: the virus responsible for AIDS is identified on May 20, 1983. Institut Pasteur (internet). Revisado el 17 dic 23. Enlace: <https://www.pasteur.fr/en/research-journal/news/40-years-hiv-discovery-virus-responsible-aids-identified-may-20-1983>
34. Myriam Rebeyrotte, Anne Bulet-Parendel, Nathalie Feuillet, Aurélie Perthuisson. 40 years after the discovery of HIV. Press kitt. Institut Pasteur. April 2023. <https://www.pasteur.fr/en/file/54162/download>

35. The United States President's Emergency Plan for AIDS Relief. U.S. Department of State (internet). Revisado 17 dic 23. Enlace: <https://www.state.gov/pepfar/>
36. WHO chief urges Republicans to support HIV programme credited with saving 25 million lives. The Telegraph (internet). Revisado 17 dic 23. Enlace: <https://www.telegraph.co.uk/global-health/science-and-disease/tedros-world-health-organization-pepfar-hiv-aids-republican/>
37. Deeks, S., Overbaugh, J., Phillips, A. et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15035 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
38. Overbaugh J, Bangham CR. Selection forces and constraints on retroviral sequence variation. *Science*. 2001 May 11;292(5519):1106-9. <https://doi:10.1126/science.1059128>.
39. Korber B, Gaschen B, Yusim K, Thakallapally R, Kesmir C, Detours V. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br Med Bull*. 2001;58:19-42. <https://doi:10.1093/bmb/58.1.19>.
40. Haynes BF, et al. Strategies for HIV-1 vaccines that induce broadly neutralizing antibodies. *Nat Rev Immunol*. 2023 Mar;23(3):142-158. <https://doi:10.1038/s41577-022-00753-w>
41. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023. The Nobel Prize (internet). Revisado en 18 dic 23. Enlace: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/press-release/>
42. Arnold C, Webster P. 11 clinical trials that will shape medicine in 2024. *Nat Med*. 2023 Dec 7. <https://doi:10.1038/s41591-023-02699-5>
43. Profilaxis posexposición (PEP). HIV info (internet). Revisado 18 dic 23. Enlace: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/profilaxis-posexposicion-pep>
44. ¿Qué es la PrEP? Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (internet). Revisado 18 dic 23. Enlace: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/prep/about-prep.html>
45. Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP). Pan American Health Organization (internet). Revisado 18 dic 23. Enlace: <https://www.paho.org/en/topics/pre-exposure-prophylaxis-prep>
46. Elliott T, et al. Challenges of HIV diagnosis and management in the context of pre-exposure prophylaxis (PrEP), post-exposure prophylaxis (PEP), test and start and acute HIV infection: a scoping review. *J Int AIDS Soc*. 2019 Dec;22(12):e25419. <https://doi:10.1002/jia2.25419>.
47. VIH y SIDA. Organización Mundial de la Salud (internet). Revisado el 18 dic 2023. Enlace: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
48. Figueroa-Montes L. Importancia de las pruebas de laboratorio en los sistemas de salud de los países de bajos y medianos ingresos. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2023; Volumen 70, Número 1. Disponible en: https://www.fempac.org.mx/23V70_1_importancia_especial.html