



capítulo cinco

compartir las investigaciones y los conocimientos



A fin de aprovechar el poder de la investigación para alcanzar las metas de tratamiento y desarrollar sistemas sanitarios que den respuesta a los muchos y complejos problemas de salud, es preciso enfocar el acopio e intercambio de información desde una perspectiva innovadora. Los métodos clásicos de investigación y de difusión de nuevos conocimientos todavía son necesarios, pero no bastarán para lograr esos objetivos. A corto plazo, es indispensable contar con métodos renovados para evaluar el funcionamiento de los programas de tratamiento. También lo es distribuir rápidamente la información para que los países se beneficien de la última y más pertinente experiencia adquirida en otros lugares y la adapten a las circunstancias locales.

La iniciativa de tratamiento del VIH/SIDA está generando muchas incógnitas en materia de investigación, incógnitas que requieren respuestas urgentes que habrá que comunicar sin demora. Ayudarán a ello los rápidos avances que se están produciendo simultáneamente en las tecnologías de la información y del conocimiento. Están empezando a imponerse fórmulas innovadoras que sortean los procedimientos ordinarios de publicación de las investigaciones y otros cauces convencionales de difusión del conocimiento.

Las formas tradicionales de investigación y publicación no bastan para colmar la amplia laguna existente entre los conocimientos actuales y su aplicación eficaz. Se requiere un nuevo enfoque que reconozca que los conocimientos útiles pueden extenderse más allá de los diseños de investigación formales, y difundirse y aplicarse rápidamente a través de redes sociales y otros conductos, en lugar de limitarse a los métodos tradicionales de publicación. Estas aplicaciones de la

gestión del conocimiento al sector de la salud pública son relativamente nuevas, pero los esfuerzos iniciales son prometedores (1).

Una gestión del conocimiento realmente moderna reforzará las redes de información e investigación ya existentes a través de Internet y otros medios de comunicación, y construirá otras nuevas y dinámicas que permitan difundir rápidamente los conocimientos y la experiencia práctica entre quienes estén en primera línea, es decir, clínicos, investigadores, profesionales de la salud y otros. De este modo, las personas más implicadas en la extensión del acceso al tratamiento antirretroviral pueden aprender de los éxitos de los demás, así como de sus fracasos, sobre todo si en el proceso impera la transparencia.

La historia de la investigación del VIH/SIDA, en todas sus vertientes, está jalonada de éxitos y fracasos. Desde que, en 1983, los científicos identificaron el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como causante del SIDA, se han logrado numerosos avances científicos notables en el conocimiento, el tratamiento y la prevención de la enfermedad, que han beneficiado a muchos millones de personas. Hace 20 años no se conocía ningún tratamiento eficaz; hoy disponemos de una gama de medicamentos antirretrovirales que mejoran espectacularmente la calidad de vida de los pacientes y su supervivencia, aunque todavía lleguen sólo a una fracción minúscula de la población que los necesita. Entretanto, y pese a las grandes esperanzas de hace 20 años, el mundo sigue aguardando una vacuna contra el VIH. Se han logrado importantes avances, pero pasarán al menos varios años antes de que se disponga de una vacuna segura y eficaz a gran escala.

La mayor esperanza de llegar a controlar el VIH/SIDA sigue radicando en desarrollar, autorizar y dispensar una vacuna, y hacerla realidad depende de la investigación científica. El presente capítulo analiza esta búsqueda sin tregua de una vacuna, así como las investigaciones llevadas a cabo en otras importantes áreas de la prevención, el tratamiento y la atención del VIH/SIDA. Aunque sigamos a la espera de una vacuna eficaz, el imperativo moral está claro: hemos de extender masivamente las actividades de tratamiento y atención de los seropositivos, sean quienes sean y vivan donde vivan, y contener la propagación de la enfermedad. Estas acciones éticamente fundadas exigen nuevos instrumentos, que sólo pueden ser el fruto de una investigación de máxima calidad que rebase ampliamente el ámbito de los laboratorios para abarcar también las investigaciones multidisciplinarias operativas y de política sanitaria.

Los investigadores dedicados al VIH/SIDA se enfrentan a cuatro amplias categorías de desafíos, todas cruciales para el éxito presente y futuro:

- La investigación en prevención: ralentizar el crecimiento y la expansión geográfica de la epidemia es un reto para las vertientes epidemiológica y sociocomportamental de la prevención.
- La investigación en vacunas: elaborar una vacuna preventiva segura y eficaz es lo más esperanzador para la prevención y el control del VIH/SIDA a largo plazo.
- La investigación en tratamientos: producir nuevos antirretrovirales e idear nuevas estrategias terapéuticas que sean activas frente a las cepas víricas «salvajes» y resistentes, resulten fáciles de tomar y se toleren mejor que los medicamentos actuales es un reto para la investigación básica y clínica.
- La investigación (operativa) en sistemas de dispensación: extender la atención y el tratamiento antirretroviral a todos los enfermos del mundo que lo necesitan es una empresa multidisciplinaria, y también el mayor de estos retos, pues significa obtener resultados sobre el terreno, lo que a menudo es más complicado que la tarea relativamente sencilla del descubrimiento científico. A ello se añade que, hasta ahora, tanto investigadores como organizaciones financiadoras han desatendido mucho esta vertiente de la investigación. Es probable que también aquí resulte útil un marco de gestión del conocimiento.

INVESTIGACIÓN EN PREVENCIÓN

Vincular la prevención al acceso al tratamiento

La extensión masiva de los esfuerzos por dispensar tratamiento ha generado cierta preocupación en torno a su posible repercusión en los comportamientos preventivos. Algunos temen que la disponibilidad de tratamiento lleve a la población a creer que

el riesgo es menor y a bajar la guardia; otros sostienen, en cambio, que el fortalecimiento de las intervenciones relacionadas con la salud animará a recurrir al asesoramiento y las pruebas, y que conocer el propio estado serológico puede impulsar los comportamientos de protección. Los estudios realizados en seropositivos de países en desarrollo indican que el tratamiento se asocia, en efecto, a una mayor actividad sexual, pero también a un uso más constante del preservativo. En los países desarrollados se ha documentado un aumento de los comportamientos de riesgo en ciertos grupos de población tras la introducción de tratamientos antirretrovirales eficaces, sin que existan pruebas claras de por qué ocurre así (2, 3). Los datos epidemiológicos son sólo indicativos, por lo que es preciso documentar las tendencias en diversos ámbitos, a lo largo del tiempo y en subpoblaciones clave, en particular los seropositivos y otros grupos muy expuestos.

El tratamiento puede contribuir de manera directa a prevenir nuevas infecciones, puesto que una menor carga vírica reduce el riesgo de transmisión sexual. Es probable que a la menor infecciosidad se contraponga un aumento de la esperanza de vida. La investigación debe ayudar a adaptar las intervenciones para garantizar la sostenibilidad de la prevención a largo plazo (4, 5).

Tratamiento y atención para los niños seropositivos



Unos niños seropositivos juegan con sus cuidadoras en el Incarnation Children's Center de Nueva York (EE.UU.). El centro recibe fondos para llevar a cabo ensayos clínicos de nuevos tratamientos, incluidos los antirretrovirales. Muchos niños seropositivos han perdido a uno de sus

progenitores a causa de la enfermedad, y es probable que padezcan problemas comportamentales y emocionales que podrían complicar su tratamiento años más tarde.

En términos más generales, se necesitan pruebas más sólidas sobre la manera de promover los comportamientos preventivos entre los distintos grupos de edad, los sexos, los estratos sociales y los diversos estados serológicos, sobre todo en el contexto de la extensión masiva del acceso al tratamiento. Los mecanismos que vinculan la percepción del riesgo a cambios comportamentales están definidos por variables contextuales y son específicos de la situación y la pareja (6). También se necesitan mejores datos para determinar hasta qué punto los datos de los países desarrollados son válidos para los países en desarrollo. Hay, además, indicios de que el sexo influye en la selección de las estrategias para reducir el riesgo (7). Es importante investigar si estas diferencias en los riesgos percibidos y en la protección configuran un patrón general determinado por el sexo.

Según estudios a nivel micro, la población general no acepta de manera automática la información médica y las recomendaciones de salud pública, y la gente interpreta las recomendaciones profesionales a la luz de las ideas locales y de anteriores experiencias relacionadas con la asistencia médica (8). Las investigaciones sobre creencias y prácticas contrarias a las recomendaciones de salud pública pueden inspirar fórmulas para comunicarse mejor con las personas. El acceso a tratamientos eficaces debería contribuir a mejorar la confianza en la medicina y la salud pública.

Prevenir la transmisión de la madre al niño

Entre las cuestiones que requieren con urgencia nuevas investigaciones se encuentra la necesidad de mejores métodos de prevención de la transmisión del VIH de la madre al niño, sobre todo en los países en desarrollo y en el periodo posnatal. Se estima que, cada año, 700 000 niños contraen el VIH. La gran mayoría se contagian por transmisión maternofilial, que puede producirse durante la gestación, el parto o la lactancia. Si no se interviene, las tasas de transmisión por esta vía son de entre el 15% y el 30% sin lactancia materna, y llegan al 45% en caso de amamantamiento prolongado (9). El contagio durante el parto representa entre la tercera parte y las dos terceras partes del número total de infectados, según haya o no transmisión a través de la leche materna, por lo que este periodo se ha convertido en uno de los objetivos de los esfuerzos de prevención.

La transmisión del VIH de la madre al niño puede prevenirse casi por completo administrando profilaxis antirretroviral (generalmente en forma de terapia combinada), realizando una cesárea programada antes de que comience el parto y se rompa la bolsa de las aguas, y evitando la lactancia natural (10, 11). Sin embargo, en los países con pocos recursos la cesárea programada no es una intervención segura, y muchas veces no resulta factible o aceptable abstenerse de amamantar. En África, el número de mujeres seropositivas y de recién nacidos que realmente se benefician de esas intervenciones no representa más del 5% de quienes deberían beneficiarse.

Se ha comprobado que los antirretrovirales, tanto solos como en combinaciones de dos o tres fármacos, reducen muy eficazmente la transmisión del VIH de la madre al niño. Se ha documentado la eficacia de la profilaxis con pautas de corta duración en África, los Estados Unidos, Europa y Tailandia, y la de las triterapias ha quedado confirmada por estudios observacionales realizados en países industrializados (10, 11), cuyas tasas de transmisión son hoy día inferiores al 2% en ausencia de lactancia natural. Es urgente disponer de datos sobre las madres lactantes del África subsahariana, que son una de las poblaciones más afectadas. En todos los ensayos clínicos controlados sobre la transmisión de la madre al niño se ha constatado la seguridad y la tolerabilidad a corto plazo de las pautas profilácticas (12). Se necesitan más estudios acerca de estas cuestiones, y sobre todo de las implicaciones a largo plazo de una

potencial resistencia a los antirretrovirales en las madres seropositivas y sus hijos.

Las intervenciones preventivas con antirretrovirales todavía no se han aplicado con éxito en la escala necesaria (13). Incluso allí donde se administra tratamiento antirretroviral durante el parto, los recién nacidos siguen corriendo un gran riesgo de contraer la infección durante la lactancia. También estas cuestiones deben ser objeto de estudio; vienen a corroborar la necesidad de fortalecer los sistemas sanitarios y de integrar las intervenciones de lucha contra el VIH/SIDA en los servicios de salud reproductiva y maternoinfantil.

Proteger a las mujeres con microbicidas

La protección de las mujeres frente al VIH es otra área importante de la investigación científica. Los microbicidas son productos antiinfecciosos como geles, cremas, esponjas impregnadas y dispositivos similares que las mujeres se colocan antes de mantener relaciones sexuales para prevenir el contagio por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual. A diferencia de los preservativos, su uso está controlado por la mujer y no son necesariamente anticonceptivos. También se está intentando incorporar microbicidas a unos anillos de silicona que se dejan colocados en la vagina durante varias semanas como anticonceptivos; la liberación sostenida del microbicida ofrecería una protección continua frente a la infección.

Los microbicidas podrían alterar radicalmente la situación, porque ampliarían el abanico de intervenciones protectoras al alcance de las personas. Lograr que su uso se generalice exigirá una educación continua dirigida tanto a las mujeres como a los funcionarios responsables de las políticas sanitarias y los dispensadores. La modelización epidemiológica basada en datos de más de 70 países de bajos ingresos permite suponer que incluso un microbicida parcialmente eficaz tendría un impacto significativo en la epidemia: un producto que sólo protegiera frente al VIH en el 60% de los casos evitaría 2,5 millones de infecciones nuevas en tres años, aunque sólo se usara en el 50% de las relaciones sexuales no protegidas con preservativo, y suponiendo que lo empleara apenas el 20% de la población a la que llegan fácilmente los servicios de salud existentes (14). Sin embargo, ha habido que esperar hasta hace poco para que la idea de los microbicidas empezase a recibir apoyo suficiente y pudiese prosperar. Hasta ahora, los laboratorios farmacéuticos han considerado que los microbicidas no ofrecían incentivos económicos suficientes para realizar una inversión considerable, pero la Fundación Bill y Melinda Gates está estudiando seriamente la cuestión.

INVESTIGACIÓN EN VACUNAS

Aunque se han logrado avances tanto en la prevención como en el tratamiento del VIH/SIDA, la mejor esperanza de prevenir y controlar la infección estriba en conseguir desarrollar, autorizar y dispensar una vacuna preventiva segura y eficaz.

La existencia en todo el mundo de diversas cepas del VIH sigue siendo uno de los mayores obstáculos al desarrollo de una vacuna. Los intentos de diseñar inmunógenos capaces de inducir la producción de anticuerpos neutralizantes eficaces frente a dichas cepas han resultado infructuosos, por lo que se ha centrado la atención sobre todo en desarrollar vacunas que induzcan inmunidad celular frente al VIH. Este tipo de vacunas podrían suprimir la carga vírica, ralentizar la progresión de la enfermedad y mitigar la transmisión (15).

El diseño de la próxima generación de mejores vacunas experimentales contra el VIH se enfrenta a muchos retos científicos. Se desconocen los mecanismos de la inmunidad protectora, así como los antígenos necesarios. Pese a que una de las vacunas experimentales más esperanzadoras ha fracasado recientemente en ensayos

de eficacia, ahora se sabe con certeza que es posible neutralizar las cepas circulantes del VIH. Otro reto es el representado por la amplia diversidad genética del VIH, que probablemente obligue a que las vacunas eficaces contengan «cócteles» de antígenos procedentes de diversos clados del virus. Los resultados de algunas vacunas en fase de ensayos clínicos son alentadores, pero habrá que esperar a los ensayos de eficacia en seres humanos para saber si las respuestas inducidas por las vacunas se correlacionan con la protección clínica.

El desarrollo de una vacuna contra el VIH debe superar los escollos de la fabricación, los ensayos clínicos, la reglamentación farmacéutica y la dispensación. Todos estos aspectos deben ser abordados si se quiere autorizar y dispensar lo más rápidamente posible unas vacunas seguras y eficaces. La investigación en vacunas se ve entorpecida por la escasa capacidad para realizar ensayos de eficacia, sobre todo en los países en desarrollo. También es limitada la capacidad de los organismos de reglamentación farmacéutica para facilitar las pruebas y la eventual autorización de las vacunas finalmente desarrolladas.

Los próximos cinco años probablemente sean testigos de los primeros resultados de ensayos de eficacia en los que se habrá puesto a prueba el concepto de una vacuna dirigida a suprimir la carga vírica, ralentizar el curso de la enfermedad y mitigar la transmisión del VIH. Está previsto evaluar en ensayos clínicos la seguridad e inmunogenicidad de varias vacunas experimentales nuevas. Sin embargo, es muy probable que para mejorar significativamente el diseño de las vacunas contra el VIH y elevar las expectativas de éxito haya que resolver antes algunos interrogantes científicos importantes. Por ello, los principales interesados directos en el desarrollo de una vacuna contra el VIH se han reunido recientemente para proponer una «iniciativa mundial» cuyo fin es acelerar el desarrollo de dicha vacuna (16). Lograr este objetivo probablemente exija muchos más recursos. La Iniciativa Internacional para una Vacuna contra el SIDA calculó recientemente que, en 2001, el gasto mundial en investigación sobre vacunas anti-VIH se situó entre US\$ 500 millones y US\$ 600 millones, lo que representa sólo el 10% del gasto en investigación dedicado a otras áreas del VIH/SIDA. También se necesitan estrategias creativas para mejorar la coordinación y colaboración entre los numerosos interesados directos.

INVESTIGACIÓN EN TRATAMIENTO

Una pieza clave de los esfuerzos por alcanzar las metas del acceso universal al tratamiento es la dedicación constante a la investigación básica y el esclarecimiento de la patogenia del SIDA, a fin de poder diseñar y desarrollar nuevos fármacos, estrategias terapéuticas innovadoras y vacunas.

En los países desarrollados, el acceso a combinaciones potentes de antirretrovirales ha propiciado un drástico descenso de la morbimortalidad por VIH. Las tasas de mortalidad por SIDA cayeron un 80% en los cuatro años siguientes a la aparición de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad en Europa y América del Norte. A raíz de su mayor difusión en la segunda mitad de la década de 1990, también quedó de manifiesto que es preciso abordar los problemas relacionados con el cumplimiento terapéutico, la toxicidad, el fracaso inmunológico y virológico del tratamiento y la aparición de resistencias.

Apoyo al cumplimiento terapéutico prolongado

Para que el tratamiento antirretroviral sea eficaz, debe cumplirse durante largo tiempo. Desde el punto de vista de la investigación operativa, supervisar la aceptación del tratamiento supone definir indicadores óptimos del cumplimiento que puedan utilizar-

se en países con pocos recursos; comparar la validez de los informes de los propios pacientes con la de otros métodos como los registros de farmacia o los sistemas electrónicos de seguimiento, y hallar formas de animar a los pacientes a informar con mayor precisión.

La evidencia disponible muestra que las variables que más influyen en el cumplimiento guardan relación con el tratamiento en sí, como la complejidad de la pauta, los efectos secundarios, el «cansancio de la batalla» provocado por el uso prolongado y los intentos de los pacientes de remediar esos problemas modificando las dosis o la administración de los medicamentos. A todo ello se suman las percepciones erróneas y la falta de confianza en el tratamiento. Las mujeres se enfrentan a obstáculos específicos relacionados con la atención de los niños, la falta de apoyo de sus parejas y la actitud de compañeros y familiares. Entre las variables sociales que influyen en el cumplimiento, las más poderosas son el estigma y el temor a revelar la enfermedad (17). También los costos cuentan: el copago perjudica al cumplimiento prolongado (18).

Pese a las nuevas ideas para superar los obstáculos al cumplimiento terapéutico, el tratamiento prolongado sigue planteando interrogantes aún no resueltos. La mayor disponibilidad y el menor precio de los medicamentos, así como la llegada de las combinaciones de dosis fijas, han alimentado la esperanza de que, reduciendo los costos, se mitiguen los problemas de acceso. Sin embargo, en el inicio y la continuidad del tratamiento influyen diversos factores, por lo que la atención debe centrarse en el uso a largo plazo. Estudios recientes demuestran que pacientes de Haití y de diversos países africanos toman aproximadamente el 90% o más de los medicamentos prescritos (19, 20), lo que da pie al optimismo. Sin embargo, el tratamiento de por vida plantea el problema de la sostenibilidad, que las investigaciones operativas puede ayudar a conocer mejor (21).

Se han llevado a cabo varias intervenciones con antirretrovirales (la mayoría puestas a prueba en países desarrollados). La educación y el asesoramiento individualizados han resultado eficaces, sobre todo al combinarlos con la participación en grupos de apoyo. La extensión masiva del tratamiento supondrá compartir responsabilidades con agentes de salud que carezcan de preparación médica formal y encomendarles la vigilancia y el seguimiento de los pacientes, lo que tendrá profundas implicaciones. Para intentar aplicar rápidamente en diversos entornos las enseñanzas extraídas de los programas eficaces se requerirá una densa agenda de investigaciones operativas, y los mecanismos innovadores de difusión de los conocimientos serán decisivos en ese sentido.

El problema de la toxicidad

La importancia de los efectos adversos asociados al actual tratamiento contra el VIH queda reflejada en varios estudios según los cuales al menos el 40% de los pacientes que empiecen a recibir terapia antirretroviral de gran actividad sufrirán una o más manifestaciones de toxicidad farmacológica y probablemente tendrán que modificar su pauta terapéutica durante el primer año (22). Puede tratarse, por ejemplo, de hepatotoxicidad, exantema, diarrea, anemia o neuropatía periférica. Otros efectos adversos suelen manifestarse clínicamente después de una exposición más prolongada al tratamiento (entre uno y dos años) (23, 24).

Se necesitan métodos innovadores para evaluar la potencial toxicidad de los nuevos fármacos en todas las fases preclínicas y clínicas del desarrollo farmacéutico. Para garantizar que millones de personas reciban un tratamiento óptimo e ininterrumpido es indispensable que, paralelamente a la expansión del acceso, se preste la suficien-

te atención a los problemas de farmacorresistencia y de seguridad y tolerabilidad a más largo plazo. Ahora bien, siempre será preferible la toxicidad farmacológica a una muerte inexorable en ausencia de tratamiento, sobre todo cuando la inquietud por la posible toxicidad impida el acceso al tratamiento en entornos con pocos recursos.

Prevención de la farmacorresistencia

La resistencia del VIH a los antirretrovirales es un problema de primer orden. Además de los ensayos clínicos, los datos procedentes de centros sanitarios indican que la frecuencia de supresión virológica incompleta en las personas tratadas con pautas combinadas puede superar el 50% (25). La supresión incompleta da origen a una farmacorresistencia adquirida que, debido a la reactividad cruzada entre miembros de una misma familia de antirretrovirales, suele afectar a más de uno o dos de los tres fármacos empleados. Aunque en algunas personas la aparición de una cepa vírica resistente puede asociarse a un deterioro inmunológico más lento, en caso de fracaso virológico del tratamiento los enfermos corren el riesgo de que aparezcan resistencias a los antirretrovirales. También se arriesgan a perder opciones terapéuticas tras varias modificaciones del tratamiento, y a que finalmente se produzca el fracaso inmunológico y la morbilidad se manifieste.

Se necesitan métodos para garantizar la eficacia de los tratamientos antirretrovirales en la prevención del fracaso virológico, por lo que habrá que diseñar fármacos innovadores y más potentes, que sean activos frente a las cepas «salvajes» y las resistentes. El tratamiento actual puede suprimir la replicación vírica, pero no erradica el virus del huésped, por lo que ninguna pauta es completamente eficaz; así, ya en fases tempranas se constituyen reservorios de infección que, según lo observado, persisten en todos los seropositivos independientemente del tratamiento (26). La mejor oportunidad de estudiar y promover el cumplimiento, y de reducir con ello la farmacorresistencia y el fracaso terapéutico, vendrá dada por un enfoque sistemático y riguroso del tratamiento (véase el capítulo 2).

Desarrollo de nuevos fármacos y estrategias

Se están investigando decenas de fármacos nuevos, incluidos los pertenecientes a las tres familias de antirretrovirales disponibles en la actualidad: los inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa. Con la investigación y el desarrollo de nuevos compuestos de estas tres familias se aspira a obtener fármacos más potentes, más fáciles de tomar y mejor tolerados, así como nuevas formulaciones que combinen varios fármacos en una píldora.

En 2003 se presentó el primer medicamento de una nueva clase de «inhibidores de la entrada», que impiden que el virus penetre en las células. Estos fármacos serán probablemente los antirretrovirales nuevos más importantes. Van dirigidos a componentes no del VIH, sino de las células humanas, por lo que al virus debería resultarle más difícil hacerse resistente. La siguiente clase de fármacos que se espera es la de los inhibidores de la integración del ADN vírico en el genoma del huésped.

Las estrategias terapéuticas vigentes no resuelven los problemas de toxicidad y de falta de potencia virológica e inmunológica. Por ello, las nuevas estrategias deben orientarse hacia enfoques del tratamiento de la infección por el VIH-1 centrados en la inmunidad, como la vacunación terapéutica, la inmunización pasiva o la erradicación de los «reservorios» de la infección. Estos enfoques representan un área esencial de la investigación básica y clínica de los años venideros.

La lucha combinada contra la tuberculosis y el VIH/SIDA

La tuberculosis tiene una gran influencia en la morbimortalidad del VIH, puesto que éste es el principal factor de riesgo de que una tuberculosis latente se reactive. Una persona coinfectada por el VIH y *Mycobacterium tuberculosis* tiene un riesgo anual de padecer tuberculosis comprendido entre el 5% y el 15%, frente al riesgo del 10% a lo largo de la vida que corre una persona con el sistema inmunitario intacto.

Un componente de la estrategia para reducir la morbilidad relacionada con la tuberculosis en las personas seropositivas consiste en prevenir la progresión de la infección tuberculosa latente a enfermedad activa mediante un tratamiento preventivo con isoniazida como parte del paquete de medidas asistenciales del VIH. Se ha comprobado que este tratamiento reduce en un 67% el riesgo de tuberculosis en pacientes infectados por el VIH con reacción positiva a la tuberculina (27). Sin embargo, debido a la reinfección, el efecto es relativamente breve en las comunidades en las que la tuberculosis es endémica. La vacuna antituberculosa BCG no protege frente a la primoinfección y, como promedio, sólo ofrece protección frente a la enfermedad activa al 50% de los vacunados. El desarrollo de una vacuna antituberculosa más eficaz será fundamental para reducir la morbilidad asociada al VIH. Las muchas etapas necesarias para identificar la infección tuberculosa y la necesidad de tomar los medicamentos durante al menos seis meses, con evaluaciones periódicas para detectar reacciones adversas, explican que, incluso en condiciones óptimas, sólo una pequeña proporción de los pacientes terminen el tratamiento.

Si pretendemos que la prevención con isoniazida sea una medida de salud pública eficaz, se necesitan más investigaciones para hallar la manera de reducir la pérdida de candidatos a recibirla en cada etapa del proceso y para conseguir tratamientos eficaces a más corto plazo y con menos efectos secundarios. También se necesitan nuevos métodos de dispensación de medicamentos (por ejemplo, parches cutáneos y otras preparaciones de liberación lenta), así como métodos distintos de la intradermorreacción de la tuberculina para descubrir los casos de infección.

INVESTIGACIONES OPERATIVAS

En varios países, entre ellos Côte d'Ivoire, el Senegal, Tailandia y Uganda, se han aplicado con éxito programas piloto que han demostrado claramente que el tratamiento en estos entornos es factible, y que el cumplimiento terapéutico, la tolerabilidad de las pautas y la incidencia de resistencia no difieren de los registrados en los países desarrollados (20, 28, 29). Extender la atención y el tratamiento antirretroviral a todas las personas del mundo que lo necesitan plantea diversos retos para la investigación sociocomportamental, clínica y operativa. Por «investigaciones operativas» se entiende aquí un conjunto de temas y disciplinas que fundamentan las medidas de diseño y mejora de los sistemas que ponen al alcance de todas las personas necesitadas opciones eficaces de prevención, tratamiento, atención y, con el tiempo, también vacunación. Se recurre a las ciencias que posibilitan una organización racional de la atención, y cabría hablar también de «investigación de sistemas de prestación de salud». A su manera, estas investigaciones analizan problemas tan arduos e intelectualmente estimulantes como los de las otras tres áreas de investigación comentadas más arriba; sus métodos no son los de las ciencias biomédicas, sino los de la sociología, la economía, la estadística, la ingeniería, la psicología y la antropología, entre otros.

Así definidas, las investigaciones operativas pueden ayudar a implicar y orientar a los prestadores de atención sanitaria del Estado, el sector privado, las organizaciones no gubernamentales, las comunidades, las organizaciones profesionales y los lugares de

trabajo, a coordinar sus respectivos papeles y a dispensar tratamiento antirretroviral. Estas investigaciones son igualmente importantes para medir y vigilar el impacto del tratamiento antirretroviral aplicando métodos normalizados y sobre la base de parámetros como los años de vida sana ganados, el descenso de la mortalidad, el progreso económico de la sociedad, la aparición de farmacorresistencia y el cumplimiento terapéutico (véase el recuadro 5.1).

Entre las cuestiones clave que deben abordar las investigaciones operativas figuran las siguientes:

- la optimización de las pautas terapéuticas para extender masivamente el tratamiento, por ejemplo mediante ensayos clínicos y el seguimiento de cohortes de pacientes tratados;
- el seguimiento de la tolerabilidad del tratamiento en ensayos y cohortes abiertas de pacientes;
- la instauración de métodos óptimos para supervisar el tratamiento en los entornos con pocos recursos; en concreto, la mejora de los medios empleados para cuantificar los linfocitos CD4 y la carga vírica en plasma, así como para evaluar la farmacorresistencia;
- el desarrollo de programas de vigilancia de la resistencia a los antirretrovirales; cuando surjan resistencias a los que ahora se emplean se necesitarán otros nuevos;
- la mejora del diagnóstico y el tratamiento de las infecciones oportunistas;
- la búsqueda de datos sobre el impacto de la extensión masiva del tratamiento antirretroviral en la prevención y los comportamientos de riesgo, la mitigación del daño, el estigma y la discriminación, y su aplicación al perfeccionamiento de los

programas orientados a reducir los comportamientos de riesgo;

- la determinación de las repercusiones de la extensión masiva del tratamiento antirretroviral en el funcionamiento de los sistemas sanitarios;
- la creación de sistemas de aprendizaje entre compañeros a nivel nacional, de distrito y de centro sanitario, para que los últimos descubrimientos en cada ámbito, unidos a los conocimientos ya existentes, puedan difundirse y aplicarse rápidamente;
- la formulación de modelos innovadores y escalables de movilización y formación óptima de recursos humanos en entornos con pocos medios para llevar adelante la prevención, la atención y el tratamiento del VIH/SIDA.

Aspectos económicos

La investigación económica es fundamental para que las estrategias terapéuticas basadas en los antirretrovirales tengan éxito en los países en desarrollo. En análisis de costoeficacia anteriores se concluyó erróneamente que tales estrategias no eran eficientes comparadas con otras intervenciones, en particular la prevención. En esos estudios no se tuvieron suficientemente en cuenta las siguientes cuestiones de primera importancia: la estrecha relación entre el tratamiento y la prevención (que no son actividades intercambiables, sino complementarias); la ley económica de los rendimientos decrecientes, según la cual la prevención es muy eficaz cuando la cobertura es baja, pero pierde eficacia con cada aporte adicional a medida que la cobertura se acerca al 100%; y la infravaloración del impacto del VIH/SIDA en la actividad económica y el desarrollo. Además, esos estudios se han vuelto obsoletos a raíz de la gran caída de precios de los antirretrovirales en los últimos tiempos.

Los investigadores ya han establecido la existencia de una relación dinámica entre una posible hambruna y la propagación del VIH entre los trabajadores agrícolas rurales; la relación entre el VIH y la malnutrición en general; y la repercusión de la inseguridad alimentaria en la autonomía de los individuos, en particular las mujeres. Entender las complejas relaciones intersectoriales permite tener una idea más precisa del verdadero impacto del VIH y arroja luz sobre posibles puntos de intervención (30, 31).

Para descubrir y perfeccionar métodos aplicables a la extensión masiva del acceso al tratamiento es preciso combinar el análisis económico y los datos clínicos aportados por el seguimiento longitudinal de los pacientes que viven en entornos con pocos recursos. La relación costoeficacia de diversas estrategias clínicas y económicas proporcionará información que ayudará a responder a interrogantes como las siguientes: ¿Cuál es el nivel ideal para iniciar el tratamiento? ¿Qué estrategias son las más eficaces para cambiar las pautas terapéuticas? ¿Cómo puede optimizarse la vigilancia biológica? La investigación económica ayudará también a identificar y evaluar diversas estrategias para financiar el acceso al tratamiento. A nivel macroeconómico, es importante determinar cómo se distribuye la carga de costos entre las fuentes internacionales y nacionales de recursos, y dentro de estas últimas, cuál es la proporción y la incidencia de los pagos directos. A nivel microeconómico, serán temas destacados de estudio los efectos de las distintas fórmulas de financiación en el cumplimiento terapéutico, la aparición de farmacorresistencia y los resultados definitivos del tratamiento.

Análisis de políticas sanitarias

Es importante determinar qué factores influyen en los esfuerzos encaminados a ampliar el acceso al tratamiento, sobre todo en el contexto de los servicios de salud. Entre ellos cabe destacar la capacidad de liderazgo y gestión; una financiación suficiente y sostenida de los antirretrovirales; la competencia técnica en la adquisición de

Recuadro 5.1 Aprendizaje práctico: la agenda de investigaciones operativas

En cualquier programa de tratamiento es fundamental obtener datos sobre lo que funciona, lo que no funciona y el porqué de esos resultados, así como asegurar que la información esté disponible lo más rápidamente posible. Esto es algo implícito en la estrategia «3 por 5», en la que uno de los dos elementos estratégicos del Quinto Pilar, «la rápida identificación y reaplicación de los nuevos conocimientos y logros» (véase el capítulo 2), consiste en aprender continuamente a partir de la práctica, evaluando y analizando permanentemente el desempeño de los programas y con arreglo a una agenda de investigaciones operativas focalizadas.

La agenda de investigaciones operativas de la iniciativa de tratamiento contempla seis áreas de actividad:

- *Coordinar una agenda de investigaciones operativas apropiada y contribuir al desarrollo de la misma.* Se llegará a un consenso con los gestores de programa en torno a las necesidades de los programas de tratamiento antirretroviral, y la agenda será revisada regularmente a medida que se obtengan nuevos datos y evidencia y se planteen nuevas cuestiones.

- *Buscar datos sobre el impacto de la extensión masiva del tratamiento antirretroviral.* Aunque se espera que el tratamiento acelere la prevención, se necesitan datos que demuestren claramente que ello es así. Además, cualquier interacción negativa, por ejemplo en forma de estigmatización y discriminación, deberá ser rápidamente detectada para atajarla.

- *Identificar alternativas para definir los efectos de la extensión masiva del tratamiento en el desempeño de los sistemas de salud.* Se espera que las aportaciones de recursos y el aumento de la capacidad que requieren las metas refuercen los sistemas de salud. Es importante que se demuestre claramente que es así, y hallar la manera de propiciar ese efecto. Igualmente importante es determinar los casos en que ocurra lo contrario, y hallar soluciones para reducir al mínimo las repercusiones negativas.

- *Identificar mecanismos para costear y analizar los programas de tratamiento antirretroviral.* El debate sobre qué es más eficaz, el tratamiento o la prevención, es a estas alturas superfluo dado el reconocimiento generalizado de las ventajas

de un enfoque integrado. No obstante, es preciso disponer de datos sólidos sobre los costos y la costoeficacia para ayudar a desarrollar sistemas sostenibles y facilitar su financiación a largo plazo.

- *Mejorar la concepción de los programas y buscar instrumentos más idóneos.* Es necesario analizar rápidamente los resultados de todas las investigaciones operativas y de cualquier otra iniciativa de recogida de información estratégica sobre los comportamientos de riesgo y la evolución de la farmacorresistencia. Se respaldará la capacidad de los grupos de investigación de los países en desarrollo para que la mayoría de los análisis de datos puedan hacerse a nivel nacional.

- *Incorporar los nuevos conocimientos en las políticas y prácticas.* Es necesario enviar rápidamente como retroinformación los datos y los nuevos conocimientos obtenidos tanto a los centros que llevaron a cabo las investigaciones (por deber ético) como, de forma más general, a cualquier programa que afronte una situación similar. Esta actividad básica de la OMS sustenta todo el enfoque de las investigaciones operativas.

medicamentos y productos básicos; la formación; el seguimiento de los resultados, y, en el sector público, un sistema sanitario de distrito que sea operativo y capaz de dispensar servicios. Entre otras cuestiones, la investigación se ocupará de identificar los factores que favorecen u obstaculizan la integración de los programas de lucha contra el VIH/SIDA en las políticas de salud pública y la colaboración con otros programas; formular políticas que respalden esa colaboración e integración, y analizar las funciones y las ventajas comparativas de todos los interesados directos implicados en la aplicación de medidas de lucha contra el VIH/SIDA y otras intervenciones.

Debe aprovecharse la extensión masiva del acceso al tratamiento para promover a nivel mundial reformas sanitarias nacionales cuyos beneficios trasciendan el ámbito de la infección por el VIH. Existe la posibilidad de crear incentivos eficaces para mejorar la infraestructura sanitaria en los entornos con recursos limitados. Es necesario emprender investigaciones para identificar todas las externalidades potencialmente negativas y positivas de la extensión masiva del acceso al tratamiento y su repercusión en los sistemas sanitarios.

La manipulación peligrosa de la sangre es fuente de contagio



Fitz Hoffman/Network

La madre de Wang Kai Jai contrajo el VIH/SIDA al vender su sangre a un hospital. A su vez, Wang Kai Jai, que tiene ahora cuatro años y nació en Licheng, en la provincia china de Hebei, se infectó.

Muchas personas seropositivas han contraído el virus a través de

sangre o hemoderivados infectados, o al utilizar servicios de donación de sangre sin medidas de seguridad. En algunas zonas de China, personas que querían salir de la pobreza vendieron su sangre a intermediarios que a menudo reutilizaban las agujas.

Cuestiones relacionadas con la equidad

Las desigualdades sociales existentes en los entornos en los que ha de dispensarse la asistencia, la escasez de los recursos disponibles para el tratamiento y la necesidad de definir criterios de elegibilidad para la provisión de antirretrovirales exigen que se preste particular atención al tema de la equidad de las intervenciones. Deberán adoptarse medidas especiales para evitar que se refuercen involuntariamente las desigualdades existentes, que se establezca un sistema de doble rasero para la asignación de los recursos o que se debiliten otras iniciativas de lucha contra enfermedades por conceder prioridad al VIH/SIDA. Asimismo, deberán protegerse los derechos de los pacientes cuando se consideren necesarias medidas como la notificación a la pareja y la divulgación del estado serológico, y se tendrán en cuenta las condiciones locales que puedan menoscabar la confidencialidad, sobre todo cuando el tratamiento se aplique a gran escala.

Muchas de las barreras que impiden a los miembros desfavorecidos de la sociedad acceder a la atención y el tratamiento tienen su origen en deficiencias de los servicios de salud, y cada vez hay mayor conciencia de que la iniciativa de extensión masiva del acceso ofrece la oportunidad de remediar algunas de ellas. Por tanto, deberá analizarse periódicamente la información socioeconómica sobre los pacientes tratados para garantizar que las personas más pobres tengan un acceso equitativo al tratamiento. Hay que seguir investigando con miras a desarrollar indicadores adecuados de la equidad y métodos idóneos para recopilar información sobre ellos.

Debe prestarse especial atención al género, ya que afecta a la prestación de asistencia. Se necesita un mejor conocimiento de las circunstancias concretas que conducen a la discriminación de las mujeres seropositivas y de las condiciones que permiten a las mujeres en general responder y asumir el control de sus propios asuntos. Conveniría hacer un seguimiento de los programas que procuran incorporar consideraciones de paridad entre los sexos a los servicios de salud, los cuales tienen un importante papel que desempeñar.

Otro obstáculo a la dispensación de asistencia estriba en el estigma que acompaña a la condición de seropositivo. Los esfuerzos concertados para evaluar esta información pueden ayudar a definir estrategias localmente eficaces. No cabe duda de que el estigma y la evitación de las pruebas y el tratamiento se refuerzan mutuamente, y de que es precisamente a los individuos marginados por su estado serológico a los que no llegan las medidas de prevención y asistencia. Con todo, la evidencia esgrimida para atribuir a determinadas medidas un efecto de reducción del estigma y para explicar tal efecto es endeble, por lo que es preciso robustecerla mediante estudios bien diseñados, tanto para corroborar el impacto de numerosas intervenciones como para definir los paquetes de medidas que son eficaces en los diversos contextos (32, 33).

COLABORACIÓN INTERNACIONAL

Los avances en materia de colaboración y coordinación internacional de las investigaciones sobre el VIH han ido acelerándose, lo cual es determinante para lograr el Objetivo de Desarrollo del Milenio de detener e invertir la pandemia para 2015.

Las acciones conjuntas de carácter innovador, vehiculadas por redes mundiales de investigación y alianzas entre el sector público, instituciones académicas, comunidades, el sector privado comercial y organizaciones de la sociedad civil, reportan más beneficios que la suma de los actuales proyectos de investigación, de gran calidad, pero que operan por separado. Dichos beneficios consisten, entre otras cosas, en la mayor rapidez con que se consiguen resultados, el logro de un consenso en torno

a normas internacionales para la realización de estudios, y el fortalecimiento de la capacidad investigadora.

La colaboración permite llevar adelante labores paralelas y concurrentes para obtener respuestas más oportunas a cuestiones fundamentales. Las fórmulas intersectoriales basadas en alianzas publicoprivadas creativas pueden contribuir a acelerar los avances científicos mediante la combinación de enfoques diversos y distintas etapas del proceso investigador (véase el recuadro 5.2).

La colaboración internacional puede llevar a consensuar normas para la realización de estudios que respeten los derechos humanos de las personas que participen en ellos, apoyen las prioridades de los países anfitriones en materia de investigación y promuevan la participación de la comunidad en la concepción y puesta en práctica de las investigaciones. La colaboración puede también garantizar que las intervenciones preventivas y asistenciales que demuestren ser seguras y eficaces se pongan rápidamente a disposición de todos los participantes en los estudios y de los demás miembros de las poblaciones de alto riesgo de que provengan.

La colaboración internacional encaminada a fortalecer la capacidad investigadora posibilita la creación de una masa crítica de investigadores que puedan centrarse en las prioridades nacionales, participar en los organismos responsables de la elaboración de políticas y contribuir a la labor científica internacional. Las alianzas internacionales y regionales para la formación deben complementarse con intervenciones enérgicas para atajar la «fuga de cerebros» de los países en desarrollo al mundo desarrollado, como están haciendo el Brasil, China y la India. Esto se logra invirtiendo en investigación y desarrollo para construir industrias estratégicas basadas en el

conocimiento que puedan emplear a nacionales formados en el país y en el extranjero y animar a los expatriados a regresar.

Para acelerar la producción de conocimientos es esencial establecer infraestructuras nacionales e internacionales de investigación científica, laboratorios dotados y mejores sistemas de vigilancia; recopilar, procesar y difundir los datos, y formar a profesionales de la investigación básica y clínica, sociólogos, proveedores de atención sanitaria y técnicos. Esta aceleración es esencial para responder a la escala de la pandemia de VIH/SIDA. Queda pendiente un reto de gran magnitud al que va dirigida la iniciativa «3 por 5», a saber, garantizar que esos conocimientos mejoren de inmediato la vida de las personas más necesitadas (34).

Compartir los conocimientos

Para extender el acceso al tratamiento es necesario que el proceso investigador sea más rápido de lo que permiten los cauces tradicionales de la investigación científica. En muchos países, la naturaleza de la epidemia de VIH/SIDA está cambiando con tal celeridad que no es posible contrarrestarla eficazmente mediante los procedimientos convencionales de investigación, cuyos plazos se miden tradicionalmente

La historia de una madre



Gideon Mendel/Network

Nesta Mkhwanazi consuela a su hija Samkelisiwe, que ha estado recibiendo tratamiento antirretroviral en la planta de tuberculosis del hospital Ngwelezane de la población sudafricana de KwaZulu-Natal (véase la historia de Samkelisiwe en el capítulo 1).

«La tuberculosis recurrente de mi hija no tiene cura», dice Nesta. «También se le han realizado las pruebas del VIH/SIDA, que han re-

sultado positivas. Esto nos ha complicado mucho la vida, porque sólo dispongo de una pensión de 500 rand mensuales (unos US\$ 75) con la que mantener y cuidar a dos hijas y cuatro nietos. Tengo 51 años, y es duro volver a ser madre para todos estos niños, pero estoy orgullosa de que mi hija haya decidido revelar a la comunidad que es seropositiva y ayudar a otras personas a conocer esta enfermedad.»

Recuadro 5.2 Formación de alianzas para combatir las enfermedades

Las prolongadas batallas emprendidas contra la poliomielitis y la tuberculosis han demostrado que las alianzas internacionales y multi-sectoriales pueden ser un arma eficaz contra muchas enfermedades graves.

Cuando la Asamblea Mundial de la Salud estableció la meta de la erradicación de la poliomielitis en 1988, se hizo patente la necesidad de articular un nuevo tipo de alianza. Las actividades pioneras encaminadas a eliminar la poliomielitis de la Región de las Américas de la OMS fueron llevadas a cabo inicialmente por un pequeño grupo de asociados, integrados por la OMS, la Asociación Rotaria Internacional, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia y los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos. Este grupo se fue ampliando luego hasta abarcar los gobiernos de todos los países del mundo, 30 donantes importantes (cuyas aportaciones superan la suma de US\$ 1 millón) y decenas de asociados en la ejecución, incluidas organizaciones humanitarias nacionales e internacio-

nales y organizaciones no gubernamentales.

En aras de la eficacia, se ha procurado que la labor realizada a lo largo de los 15 años durante los que este grupo ha colaborado en pos de su objetivo común de conseguir un mundo libre de la poliomielitis se rigiera por los siguientes principios básicos:

- representación multisectorial;
- compromiso a largo plazo;
- representación institucional de máximo nivel;
- pleno uso de las ventajas comparativas;
- principios operativos y foros comunes (por ejemplo, la labor de la alianza estuvo orientada por una serie de planes comunes estratégicos para varios años, documentos sobre las necesidades de recursos y planes de trabajo a nivel internacional, regional y nacional).

Como parte de la campaña encaminada a combatir la tuberculosis, la alianza Alto a la Tuberculosis se ha convertido en una iniciativa

muy respetada en todo el mundo. Participan en ella la OMS y el Banco Mundial, y sus objetivos estratégicos se han formulado en estrecha consulta con los países que presentan una alta carga de la enfermedad. Esos objetivos apuntan a los problemas y las prioridades de política de las principales partes interesadas, por ejemplo en relación con los Objetivos de Desarrollo del Milenio de las Naciones Unidas.

La Alianza cuenta con un número cada vez mayor de participantes activos. Ha hecho grandes progresos contra la tuberculosis, ha resaltado los trabajos realizados sobre los nuevos medios diagnósticos, medicamentos y vacunas, y ha puesto rápidamente en marcha el Comité Luz Verde y el Servicio Mundial de Adquisición de Medicamentos a fin de intentar remediar la falta de acceso a los medicamentos antituberculosos.

en años. Además, muchas de las decisiones de las que dependen la financiación y la continuidad de los proyectos de investigación las adoptan responsables de políticas algo alejados del problema. La consecuencia de ello es que se invierten recursos y esfuerzos en trabajos que pueden ser de escaso o nulo interés para la aplicación real sobre el terreno.

La comunidad de salud pública debe replantearse su definición del conocimiento y la estructura mediante la cual lo genera, difunde y aplica. La gestión del conocimiento persigue reunir toda la información pertinente y el capital intelectual en un sistema común, y ofrecer un acceso equitativo a dicha información, garantizando que pueda fundirse con las necesidades locales. Un sistema de este tipo permite a los miembros de la comunidad de salud pública comunicarse directamente con sus colegas para tratar cuestiones de interés mutuo, como el ejercicio profesional eficaz en sus respectivas localidades.

El objetivo de la iniciativa «3 por 5» anima a los profesionales de la salud pública a compartir y explotar los conocimientos derivados de la experiencia de una forma mucho más directa, por ejemplo mediante «comunidades de ejercicio profesional», es decir, redes informales que reúnen a individuos y grupos con intereses profesionales comunes y que se benefician del intercambio asiduo de conocimientos a través de Internet u otros medios de telecomunicación. Los avances en las tecnologías de la información y las comunicaciones y otros sistemas de aprendizaje, como las comunidades de ejercicio profesional, dan pie al optimismo. Una mejor comunicación, basada en un mayor uso de Internet, el correo electrónico y el teléfono, así como en el perfeccionamiento de las tecnologías inalámbricas y vía satélite, puede impulsar una revolución del conocimiento que beneficie especialmente a los países y las comunidades pobres. Cualesquiera que sean los medios empleados, la promoción y mejora de los sistemas de aprendizaje a todos los niveles será de gran ayuda para lograr los objetivos de salud pública y contribuir al fortalecimiento de los sistemas sanitarios en general.

Referencias

1. Bailey C. Using knowledge management to make health systems work. *Bulletin of the World Health Organization*, 2003, 81:777.
2. Msellati P, Juillet-Amari A, Prudhomme J, Akribi HA, Coulibaly-Traore D, Souville M et al. Socio-economic and health characteristics of HIV-infected patients seeking care in relation to access to the Drug Access Initiative and to antiretroviral treatment in Côte d'Ivoire. *AIDS*, 2003, 17(Suppl.3):S63-S68.
3. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, Klausner JD, Dilley JW, Gibson S et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *American Journal of Public Health*, 2002, 92:388-394.
4. Blower S, Schwartz EJ, Mills J. Forecasting the future of HIV epidemics: the impact of antiretroviral therapies and imperfect vaccines. *AIDS Reviews*, 2003, 5:113-125.
5. Moatti JP, Souteyrand Y. HIV/AIDS social and behavioural research: past advances and thoughts about the future. *Social Science and Medicine*, 2000, 50:1519-1532.
6. Poppen PJ, Reisen CA. Perception of risk and sexual self-protective behavior: a methodological critique. *AIDS Education and Prevention*, 1997, 9:373-390.
7. Bajos N. Social factors and the process of risk construction in HIV sexual transmission. *AIDS Care*, 1997, 9:227-237.
8. Schoepf B. International AIDS research in anthropology: taking a critical perspective on the crisis. *Annual Review of Anthropology*, 2001, 30:335-361.
9. De Cock K, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA*, 2000, 283:1175-1182.
10. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *AIDS*, 2002, 29:484-494.
11. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard ARV therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA*, 2002, 288:189-198.
12. Mofenson LM, Munderi P. Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *AIDS*, 2002, 30:200-215.
13. Dabis F, Ekpini ER. HIV-1/AIDS and maternal and child health in Africa. *Lancet*, 2002, 359:2097-2104.
14. *The public health benefits of microbicides: model projections*. Nueva York, Rockefeller Foundation, 2002.
15. Shiver JW, Fu TM, Chen L, Casimiro DR, Davies ME, Evans RK et al. Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective anti-immunodeficiency-virus immunity. *Nature*, 2002, 415:331-335.
16. Klausner RD, Fauci AS, Corey L, Nabel GJ, Gayle H, Berkley S et al. Medicine. The need for a global HIV vaccine enterprise. *Science*, 2003, 300:2036-2039.
17. *Adherence to HIV treatment*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2003 (Departamento de VIH/SIDA, documento técnico interno inédito).
18. Lanièce I, Ciss M, Desclaux A, Diop K, Mbodj F, Ndiaye B et al. Adherence to HAART and its principal determinants in a cohort of Senegalese adults. *AIDS*, 2003, 17 (Suppl.3): S103-S108.
19. Farmer P, Leandre F, Mukherjee JS, Claude M, Nevil P, Smith-Fawzi MC et al. Community-based approaches to HIV treatment in resource-poor settings. *Lancet*, 2001, 358:404-409.
20. Katzenstein D, Laga M, Moatti JP. The evaluation of the HIV/AIDS Drug Access Initiatives in Côte d'Ivoire, Senegal and Uganda: how access to antiretroviral treatment can become feasible in Africa. *AIDS*, 2003, 17(Suppl.3):S1-S4.
21. Spire B, Duran S, Souville M, Lepout C, Raffi F, Moatti JP et al. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Social Science and Medicine*, 2002, 54:1481-1496.
22. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 2001, 358:1322-1327. Erratum 358:2088.
23. Fliers E, Sauerwein HP, Romijn JA, Reiss P, van der Valk M, Kalsbeek A et al. HIV-associated adipose redistribution syndrome as a selective autonomic neuropathy. *Lancet*, 2003, 362:1758-1760.
24. Reiss P. How bad is HAART for the heart? *AIDS*, 2003, 17:2529-2531.
25. Valdez H, Lederman MM, Woolley I, Walker CJ, Vernon LT, Hise A et al. Human immunodeficiency virus 1 protease inhibitors in clinical practice: predictors of virological outcome. *Archives of Internal Medicine*, 1999, 159:1771-1776.
26. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nature Medicine*, 2003, 9:727-728.
27. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337:801-808.
28. *L'accès aux traitements du VIH/SIDA en Côte d'Ivoire*. Paris, Agence Nationale de Recherches sur le Sida, 2001.
29. *L'initiative sénégalaise d'accès aux traitements antiretroviraux. Analyses économiques, sociales, comportementales et médicales*. Paris, Agence Nationale de Recherches sur le Sida, 2002.
30. Loevinsohn M, Gillespie S. *An 'HIV/AIDS lens' to guide agricultural and food policy in Africa*. Washington, DC, International Food Policy Research Institute, 2003.
31. Moatti JP, Coriat B, Souteyrand Y, Barnett T, Dumoulin J, Flori YA, eds. *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries. Issues and challenges*. Paris, Agence Nationale de Recherches sur le Sida, 2003.
32. *Disentangling HIV and AIDS stigma in Ethiopia, Tanzania, and Zambia*. Washington, DC, International Center for Research on Women, 2003.
33. Parker R, Aggleton P. HIV and AIDS-related stigma and discrimination: a conceptual framework and implications for action. *Social Science and Medicine*, 2003, 57:13-24.
34. *Declaración de compromiso en la lucha contra el VIH/SIDA*. Nueva York, Naciones Unidas, 2001 (Periodo extraordinario de sesiones de la Asamblea General sobre el VIH/SIDA, 25-27 de junio de 2001).