

Carvajal Alzate, Manuela\*  
 Roldán Tabares, Mabel Dahiana\*  
 Herrera Almanza, Laura\*  
 Hernández Martínez, Alejandro\*  
 Álvarez Hernández, Luis Felipe\*  
 Martínez Sánchez, Lina María\*

## Virus de inmunodeficiencia humana: hallazgos útiles en el diagnóstico, prevención y tratamiento

## Human immunodeficiency virus: useful findings in diagnosis, prevention and treatment

Fecha de aceptación: marzo 2019

### Resumen

La infección por VIH se presenta en todo el mundo y su prevalencia continúa en aumento, sin embargo, gracias a los avances en el tratamiento antirretroviral se ha disminuido considerablemente su mortalidad. Entre los años 2000 y 2016 disminuyeron en 39% las infecciones nuevas por VIH, y las muertes relacionadas con este virus se redujeron en 33%, (13.1 millones de vidas), lo que ha significado un ahorro en terapia antirretroviral. El ingreso del VIH-1 en las células CD4 implica la interacción de glicoproteínas, como la gp120 de la envoltura, y un coreceptor secundario que es uno de los receptores de quimioquinas CCR5 o CXCR4; hacia los cuales se han dirigido nuevas estrategias para el tratamiento de la infección y para buscar alternativas eficaces en el tratamiento a largo plazo del VIH/SIDA. Las pruebas rápidas representan un método accesible y ágil para el diagnóstico, y deben acompañarse de protocolos que permitan la realización de exámenes complementarios que confirmen el diagnóstico. La profilaxis ha demostrado que es efectiva en la prevención de la adquisición del VIH en poblaciones de pacientes en riesgo, como los profesionales de la salud que sufrieron lesiones con agujas y la transmisión vertical del virus de madres VIH positivas a sus recién nacidos. La aplicación de profilaxis también reduce las tasas de conversión del VIH entre personas con exposiciones sexuales consentidas.

**Palabras clave:** VIH/SIDA, genes env, proteínas gp160, antirretrovirales.

### Abstract

HIV infection is a worldwide problem and its prevalence continues to rise, nonetheless, thanks to the advances in antiretroviral therapy, mortality has diminished considerably. Between 2000 and 2016, new HIV infections lowered in 39% and HIV-related deaths lowered in 33% with 13.1 million lives, saving in antiretroviral therapy in a similar period. HIV-1 entry into CD4 cells implies glycoprotein interactions such as the envelope's gp120 and a secondary coreceptor, either one of two chemokines receptors CCR5 or CXCR4; the presence of a mutation in one of those gives a new direction on infection's treatment and provides an effective alternative to long-term HIV/AIDS treatment medications. For diagnosis, rapid tests represent an accessible and swift method, but must be accompanied by protocols that allow complimentary exams for diagnosis confirmation. Prophylaxis has shown to be effective in prevention of HIV acquisition in at-risk populations, such as health-care professionals that suffer from needle lesions and in vertical transmission from HIV positive mothers to their newborns; also, it has been shown that its application reduces HIV conversion rates among people with consensual sexual expositions.

**Keywords:** HIV, genes env, HIV envelope protein gp160.

### Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue aislado en 1983, es un retrovirus que ocasiona la destrucción del sistema inmune, puesto que presenta tropismo por los macrófagos y, especialmente, por los linfocitos T CD4+.<sup>1</sup> Existen

dos tipos: VIH-1 y VIH-2, ambos se pueden transmitir por vía sexual, parenteral y vertical.<sup>1</sup>

Al ser un virus, debe ingresar a la célula para poder reproducirse, para ello requiere de receptores como CXCR4 y

\*Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Medellín, Colombia

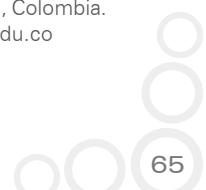
Correspondencia: Dr. Alejandro Hernández-Martínez

Universidad Pontificia Bolivariana. Escuela de Ciencias de la Salud,

Facultad de Medicina. Calle 78 B, núm. 72 a 109. Medellín, Colombia.

Dirección electrónica: alejandro.hernandez@upb.edu.co

Teléfono: +57(4) 448 8388



CCR5, este último se encuentra en células del sistema inmune y es por ello que son el blanco de la infección.<sup>1,2</sup> El receptor CCR5 representa un blanco para orientar la generación de nuevos tratamientos.

La infección por VIH se presenta en todo el mundo y su prevalencia continúa en aumento, sin embargo, gracias a los avances en el tratamiento antirretroviral se ha disminuido considerablemente su mortalidad.<sup>1</sup> En Colombia, de acuerdo con el Instituto Nacional de Salud, para 2017 la infección por VIH tuvo una tasa de prevalencia de 27 por 100 mil habitantes.<sup>3</sup>

La exposición al VIH por cuestiones ocupacionales genera un riesgo de infección variable según diversos factores.<sup>4</sup> Uno de ellos es el tiempo transcurrido desde la exposición, allí radica la importancia de brindar educación al personal en riesgo con respecto a las medidas que se deben implementar inmediatamente después de sufrir algún accidente biológico.

Entre las pruebas diagnósticas para VIH aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) se encuentra la detección de anticuerpos mediante inmunohistoquímica y técnicas como el Western Blot, la cual se considera la prueba confirmatoria de esta infección.<sup>5</sup>

## Epidemiología

En el año 2015 se estimó que en todo el mundo vivían 36.7 millones de personas con VIH, de las cuales 47% no conocía su diagnóstico, y por lo tanto no recibían el tratamiento.<sup>6</sup> Colombia no ha sido la excepción al respecto, pues desde la primera notificación en 1983 y el primer estudio de seroprevalencia cinco años más tarde, el VIH ha persistido; en los años 2012 y 2013 se informaron 7 624 y 8 208 casos, respectivamente.<sup>7</sup> En la actualidad se desconoce la cifra del año 2018, sin embargo, el último reporte realizado en 2017 por el Instituto Nacional de Salud fue de 13 310 casos, donde 79.9% eran hombres y 20.1% mujeres; con una tasa de 27 por 100 mil habitantes, se presentó un aumento de notificaciones de 11% comparada con la de 2016.<sup>3</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el VIH es una de las infecciones más mortales pues representó en total 36.7 millones de infecciones hasta diciembre de 2015, de las cuales 1.8 millones fueron diagnosticadas ese mismo año. En 2016, 19.5 millones de personas se sometieron a un tratamiento antirretroviral (TAR), el cual asciende a 11 billones de dólares. Entre 2000 y 2011 infecciones nuevas por VIH bajaron en 39%, y las muertes relacionadas con este padecimiento se redujeron en 33%, es decir, 13.1 millones de vidas, lo que ha favorecido un ahorro en el costo del TAR.<sup>2</sup>

De acuerdo con el objetivo de ONUSIDA 90-90-90, para 2020 se espera que 90% de las personas que viven con VIH conozcan su estado, reciban TAR y consigan la supresión del virus; y se planea que para 2030 la epidemia de SIDA ya no sea una amenaza para la salud pública, desde luego, sólo si se logran los objetivos.<sup>6</sup>

## Infecciones por VIH asociadas a riesgo ocupacional

La OMS estima que la carga mundial de la infección por el VIH debida a la exposición laboral es de 2.5% entre los profesionales de la salud.<sup>8</sup> Se estima que 90% de los casos de exposiciones ocupacionales que ocurren en el mundo se deben a la falta general de conciencia, educación y capacitación estructurada con respecto a las medidas de prevención en caso de exposición accidental a la infección por VIH.<sup>8</sup>

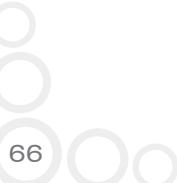
El riesgo de infección después de una exposición ocupacional depende de múltiples factores, entre ellos el estado serológico del trabajador, el tipo de exposición, la cantidad de virus existente en el inóculo y el estado virológico de la fuente, así como el tiempo transcurrido desde la exposición.<sup>4</sup> A partir de esto, varios estudios han demostrado que la exposición a grandes cargas virales está asociada a un mayor riesgo de transmisión de la infección. Por lo tanto, en períodos de alta viremia, como las etapas de infección aguda o etapas avanzadas de la enfermedad, si la fuente no recibe terapia antirretroviral, el riesgo de transmisión es mayor.<sup>4</sup>

Teniendo en cuenta la categorización de las profesiones en relación con el riesgo de infección por el VIH, éstas se clasifican en:

- Categoría I: la exposición es regular o frecuente. Aplica principalmente para los trabajadores de la salud.<sup>9</sup>
- Categoría II: exposición intermitente. Aplica para personas como oficiales de policía, bomberos y trabajadores de instituciones penitenciarias.<sup>9</sup>
- Categoría III: potencial de exposición raro o nulo. Aplica para la mayoría de los trabajos de las industrias de servicios y manufactura, incluido el personal de oficina. Se considera que estos trabajadores no corren un riesgo mayor que el de la población en general para la exposición al VIH.<sup>9</sup>

Algunos estudios han revelado una prevalencia de hasta 19.9% de VIH entre los trabajadores de la salud, aspecto que los convierte en una población especial ya que están en contacto con los pacientes y constantemente están sometidos a escenarios de riesgo en el desempeño de sus labores.<sup>10</sup> A nivel mundial se han elaborado publicaciones como el Código de Prácticas sobre el VIH/SIDA de la Organización Internacional del Trabajo (OIT), en 2001, y las directrices conjuntas OIT/OMS sobre servicios de salud y VIH/SIDA, en 2005.<sup>11</sup>

Las fuentes más comunes de exposición entre los profesionales de la salud son las lesiones por pinchazos con agujas y objetos afilados, entre los que se incluyen piquetes o cortes con objetos como jeringas o agujas quirúrgicas, escalpelos, lancetas o vidrios rotos, sin embargo, no son la única forma de exposición a la sangre o los fluidos corporales del paciente, otros incluyen la exposición a través de la mucosa o la piel dañada.<sup>12</sup> Por otro lado, la exposición a fluidos corporales de pacientes con infección por VIH y una carga viral indetectable no elimina completamente el riesgo de transmisión.<sup>4</sup>



En países de bajos ingresos el riesgo de infección ocupacional se ve agravado por factores como el hacinamiento en las instalaciones de salud, menor proporción de trabajadores de salud por paciente, conocimiento limitado de los riesgos asociados con la exposición a la sangre y otros fluidos corporales, falta de implementación de precauciones universales, suministro inadecuado de equipo básico de seguridad y la necesidad de manipular agujas contaminadas y otros objetos afilados que se procesan para su reutilización. Además, de la falta de acceso oportuno a la profilaxis posterior a la exposición aumenta las posibilidades de que esta infección se desarrolle.<sup>11</sup>

Desde otra perspectiva, en el personal penitenciario también se observan altas tasas de enfermedades relacionadas con su profesión, incluidas infecciones con agentes como el VIH, lo que pone a este tipo de trabajo como uno de los más peligrosos.<sup>13</sup> Para estos funcionarios las principales causas de exposición son los pinchazos con agujas huecas y cuchillas de afeitar durante las búsquedas manuales; sumando a esto, el hecho de que en las unidades penitenciarias hay un alto número de personal con infección por VIH, además de la escasez de empleados y la falta de seguridad personal.<sup>13</sup>

## Mutaciones en receptores CCR5 y CXCR4

El ingreso del VIH-1 en las células CD4 implica la interacción de glicoproteínas como la gp120 de la envoltura y un correceptor secundario que es uno de los receptores de quimoquininas CCR5 o CXCR4.<sup>2,14,15</sup> Esta interacción induce cambios conformativos en gp120 y gp41, lo que lleva a la fusión del virus y las membranas celulares.<sup>15</sup> Dependiendo del correceptor utilizado para entrar a la célula, los aislamientos de VIH-1 se pueden clasificar como CCR5-trópicos (R5), CXCR4-trópicos (X4) o duales/mixtos (DM).<sup>16</sup>

Respecto al receptor CCR5, se expresa en linfocitos T en reposo, macrófagos y células dendríticas; comprende 352 aminoácidos y tiene 71% de similitud con la secuencia CCR2, ambos se encuentran en el cromosoma 3p21.<sup>2</sup>

Comúnmente, en la fase inicial de la infección por VIH se encuentran cepas CCR5, donde el polimorfismo CCR5D32 es el más importante que se ha descrito, y consiste en la eliminación de 32 pares de bases (pb) que introduce un codón de parada prematuro generando una mutación proteica. El estado homocigoto para CCR5D32 genera resistencia genética para la infección del VIH-1, mientras que el estado heterocigoto se asocia con retraso en la evolución sin alteración de la función inmunológica.<sup>17</sup>

Se ha demostrado la efectividad del trasplante de células madre hematopoyéticas de un donante con CCR5D32 en un paciente infectado por VIH con leucemia mieloide aguda recidivante (LMA), documentando la ausencia de viremia durante los primeros 20 meses de remisión, mientras que el paciente no recibió terapia antirretroviral.<sup>18</sup> El bloqueo de la unión de gp120-CCR5 suprime la infección por VIH-1; los vectores lentivirales parecen ser la opción más eficiente y sostenible en la reducción de la expresión de CCR5 en linfocitos T periféricos.<sup>19,20</sup>

Las alternativas para interferir con el enlace CCR5 aportan conocimiento para los pacientes que sufren de esta pato-

logía individual.<sup>20</sup> Se sugiere que en quienes están infectados con VIH que presentan niveles bajos de CCR5, el virus puede evolucionar adquiriendo cambios que conducen a una mejor replicación y eventualmente mayor patogenicidad antes del desarrollo del SIDA.<sup>21</sup>

Los niveles de CCR5 desempeñan un papel multifactorial en la infección y la evolución del VIH, pero no está tan claro cómo evoluciona en presencia de diferentes niveles de CCR5; lo que hace necesario estudiar el uso creciente de antagonistas CCR5 y el desarrollo de enfoques de terapia génica.<sup>21</sup>

Desde el descubrimiento de CCR5 como el correceptor en la infección por VIH-1, se han hecho grandes esfuerzos para desarrollar agentes que tengan la capacidad de bloquear su interacción con la gp120.<sup>19</sup> En la actualidad el único antagonista del CCR5 que se encuentra disponible en el mercado es el maraviroc, por lo que son necesarias nuevas alternativas que combatan ante la resistencia viral.<sup>2</sup>

Las nuevas herramientas para la edición del genoma permiten desarrollar estrategias experimentales para tratar el VIH-1, como ocurre con la terapia génica que utiliza nucleasas que pueden modificar el gen CCR5 en células humanas, lo que eventualmente puede funcionar como una cura funcional para pacientes infectados por VIH.<sup>17,19</sup>

El concepto de *knockout* genómico del correceptor CCR5 para crear un sistema inmunológico resistente al VIH no sólo es técnicamente factible sino también beneficioso *in vivo*, ya que puede conducir en última instancia hasta la completa supresión y eliminación de la infección por VIH-1.<sup>19</sup>

Se han diseñado tres métodos para editar el CCR5: nucleasas con dedos de zinc (ZFN, del inglés zinc-finger nucleases), nucleasas efectoras tipo activador de transcripción (TALEN) y nucleasas guiadas por RNA basadas en el sistema CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas), con el objetivo de crear células CCR5 negativas resistentes a la infección por VIH-1.<sup>22</sup>

La mutación en los correceptores CCR5 o CXCR4 aporta una nueva dirección para el tratamiento de la infección, ya que las células modificadas permanecen con baja carga viral y proliferan sin citotoxicidad, además se ha sugerido que las mutaciones proporcionan una alternativa eficaz a los medicamentos para el tratamiento a largo plazo del VIH/SIDA.<sup>22</sup>

## Condiciones en las que se presentan falsos positivos o negativos en las pruebas de diagnóstico para VIH

Se ha reportado el uso de profilaxis previa a la exposición (PrEP) como una posible causa de falsos positivos en las pruebas de VIH, con una reactividad del antígeno p24 pero negatividad de anticuerpos junto con cargas virales indetectables.<sup>23</sup> Al estudiar pacientes en PrEP, hasta 1.3% presenta algún falso positivo en las pruebas rápidas durante el seguimiento.<sup>24</sup> En niños infectados con VIH que reciben TAR, las pruebas de mucosa oral pueden resultar en falsos negativos en 8.5% de los casos, asociado a mayor tiempo de recibir TAR y conteos celulares de CD4 más altos.<sup>25</sup> La supresión del virus con TAR a largo plazo genera una disminución progresiva de los anticuerpos específicos para el VIH, lo que explicaría la reactividad negativa en este grupo de pacientes.<sup>26</sup>

Si bien las pruebas rápidas representan un método accesible y ágil para realizar un diagnóstico de VIH, deben acompañarse de protocolos que permitan la realización de exámenes complementarios que confirmen el diagnóstico.<sup>27</sup> Respecto a las pruebas de diagnóstico rápido, se han estudiado los factores de riesgo para falsos positivos en seis países del África subsahariana, y se encontró que el rendimiento de la prueba puede variar en función del sexo del paciente, las comorbilidades y factores geográficos no especificados.<sup>28</sup> Sin embargo, otros estudios proponen un origen multifactorial de las fallas de detección en dichas pruebas.<sup>29</sup> Si bien en la literatura se reporta la leishmaniasis visceral como un factor de riesgo para falsos positivos en este tipo de pruebas, un estudio realizado en Etiopía no demostró diferencia entre los grupos con y sin leishmaniasis.<sup>30</sup>

En cuanto al enzimoinmunoensayo (EIA) de cuarta generación, éste presenta una menor ocurrencia de falsos positivos y falsos negativos al compararse con las pruebas de tercera generación.<sup>31</sup> Igualmente, su rendimiento es similar tanto en mujeres embarazadas como en la población general, con un valor predictivo positivo en el embarazo de 83%.<sup>32</sup> Sin embargo, se han reportado falsos positivos en mujeres embarazadas.<sup>33</sup> Por otro lado, en un estudio en China se encontró una razón de falsos positivos de 46% en la población general, con las variables de sexo, edad, malignidades y embarazo asociadas a este resultado de manera significativa.<sup>34</sup> Debido a su alta sensibilidad, el EIA de cuarta generación puede resultar positivo ante una contaminación mínima de la muestra con anticuerpos de VIH, la cual puede ocurrir incluso dentro de los equipos automatizados.<sup>35</sup> La presencia de anticuerpos heterófilos también ha sido propuesta como una causa de falsa reactividad.<sup>36</sup>

Parásitos como *Babesia microti* se han reportado como causantes de falsos positivos en EIA y Western blot, con negativización de la serología luego del tratamiento de la parasitosis.<sup>37</sup> Enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide también dan origen a falsos positivos en pruebas de EIA por efecto de la reactividad cruzada de los autoanticuerpos como el factor reumatoideo y los anticuerpos antiproteínas citrulinadas (anti-ccp).<sup>38,39</sup>

Las pruebas de ácidos nucleicos (NAT) resultan positivas en 67.6% de los Western blot con resultados indeterminados, y en 16.5% de estas pruebas con resultados falsos negativos.<sup>40</sup> A pesar de esto, se han reportado falsos positivos en NAT luego de terapias basadas en transferencia de genes con vectores lentivirales, como el caso de las células CAR T (tisagen-lecleucel) aprobadas en neoplasias hematológicas.<sup>41,42</sup> Igualmente se ha reportado 10.5% de falsos positivos en cargas virales de infantes hijos de madres VIH positivas.<sup>43</sup> Las técnicas basadas en detección de material genético pueden resultar erróneamente negativas debido a la existencia de diferentes subtipos del virus y las mutaciones del mismo.<sup>44</sup>

## Efectividad de la profilaxis en VIH

La PREP representa una opción de prevención que corresponde con el uso de medicamentos antirretrovirales por parte de personas no infectadas para prevenir la adquisición del VIH.<sup>45</sup> La idea de que ésta podría ser útil en la reducción del riesgo de contraer la infección se basó en la prevención de la trans-

misión materno fetal y en los estudios realizados en primates que arrojaron información acerca de la PREP, afirmando que esta brindaba una protección parcial o completa contra la infección.<sup>46</sup> Estudios posteriores sugieren que la PREP tiene el potencial de reducir la epidemia del VIH cuando se utiliza como parte de una estrategia combinada de prevención, donde se ha estimado que el número necesario a tratar para prevenir una nueva infección puede ser tan baja como 13 cuando se administra profilaxis antes de la exposición a un grupo de alto riesgo de contraer VIH.<sup>47</sup> Existe evidencia experimental acerca de que el tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o TDF más emtricitabina (FTC) administrados por vía oral diariamente, reduce de manera significativa la incidencia del VIH en todas las categorías posibles de transmisión: hombres que mantienen sexo con hombres (HSH), personas transexuales, hombres y mujeres heterosexuales (HTX), parejas HTX serodiscordantes y usuarios de drogas inyectadas (UDI).<sup>48</sup>

Para que la implementación de la terapia profiláctica preeposición sea exitosa, requiere como primera pauta la identificación de las personas en riesgo de infección por VIH, la cual se puede realizar por el propio paciente o por algún trabajador de la salud.<sup>49</sup> Sumado a lo anterior, con el objetivo de asegurar la eficacia de ésta, es necesario contar con el compromiso por parte del paciente que realizará la profilaxis con un adecuado seguimiento y cumplimiento del programa.<sup>50</sup>

Desde otro punto de vista, la profilaxis puede brindarse posterior a la exposición (PPE), lo que se considera como una medida de prevención secundaria para evitar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en aquellos casos en los que la prevención primaria ha fallado, y su uso está indicado en aquellas personas con una exposición identificada de riesgo al VIH cuando es esporádica y excepcional.<sup>4</sup> Esta profilaxis ha demostrado que es efectiva en la prevención de la adquisición del VIH en poblaciones de pacientes en riesgo, como los profesionales de la salud que sufrieron lesiones con agujas y la transmisión vertical del virus de madres VIH positivas a sus recién nacidos; además, se ha demostrado que su aplicación reduce las tasas de conversión del VIH entre personas con exposiciones sexuales consentidas.<sup>51,52</sup>

Sin embargo, para que la PPE y la PREP tengan un efecto en la población para reducir la transmisión del VIH, se debe aumentar el nivel de conocimiento, aceptabilidad y utilización de los mismos.<sup>53</sup>

## Conclusiones

El VIH es un retrovirus cuya infección genera una alteración del sistema inmune. Es totalmente prevenible y presenta distribución mundial. En los últimos años su prevalencia continúa en aumento y por ello se considera un problema de salud pública. Adicionalmente, hay poblaciones que por algunas de sus características, por ejemplo su profesión, se encuentran en mayor riesgo de adquirir la infección.

Entre las fuentes más comunes de exposición entre los profesionales de la salud son las lesiones por pinchazos con agujas y objetos afilados o contacto directo entre la sangre u otros los fluidos corporales del paciente con las mucosas o la piel no intacta. Por ello es importante educar a estas

poblaciones acerca de qué se debe hacer en caso de tener contacto con alguna secreción de otra persona que puede presentar la infección.

Debido a que el virus requiere de la presencia de algunos receptores para ingresar a la célula, específicamente CXCR4 y CCR5, se han convertido en el blanco para el desarrollo de nuevas terapias que buscan inhibir la síntesis y/o función de éstos.

## Referencias

1. Reitz, S.M. y Gallo, R.C., "Virus de la inmunodeficiencia humana", en Mandell, *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*, 8<sup>a</sup> ed., Elsevier, Madrid, 2016, pp. 2163-2175.
2. Shah, H.R. y Savjani, J.K., "Recent updates for designing CCR5 antagonists as anti-retroviral agents", *Eur J Med Chem*, 2018, 147: 115-129.
3. Instituto Nacional de Salud, Colombia: Cuéllar N, marzo de 2019, Informe de evento VIH/SIDA, Colombia, 2017, disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/VIH-SIDA%202017.pdf>.
4. Panel of experts from the National AIDS Plan (PNS), AIDS Study Group (GESIDA), Spanish Society of Occupational Health Safety at Work (SEMST), Spanish Society of Preventive Medicine Public Health Hygiene (SEMPSPH), Spanish Association of Specialists in Occupational Medicine (AEEMT), Spanish Society of Occupational Health in Public Administration (SESLAP) *et al.*, "Executive summary of the consensus document on post-exposure prophylaxis against HIV, HBV and HCV in adults and children", *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2016, 34 (2): 122-131.
5. Hurt, C.B., Nelson, J.A.E., Hightow-Weidman, L.B. y Miller, W.C., "Selecting an HIV test: a narrative review for clinicians and researchers", *Sex Transm Dis*, 2017, 44 (12): 739-746.
6. Shrestha, R., Philip, S., Shewade, H.D., Rawal, B., Deuba, K., "Why don't key populations access HIV testing and counselling centres in Nepal? Findings based on national surveillance survey", *BMJ Open*, 2017, 7 (12): e017408.
7. Cardona-Duque, D.V., Medina-Pérez, O.A., Herrera, S.M. y Orozco, P.A., "Depresión y factores asociados en personas viviendo con VIH/SIDA en Quindío, Colombia, 2015", *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 2016, 15 (6): 941-954.
8. Ismail, S., Awan, S., Naeem, R., Siddiqui, S., Afzal, B., Jamil, B. *et al.*, "Occupational exposure to HIV in a developing country: assessing knowledge and attitude of healthcare professional before and after an awareness symposium", *BMC Res Notes*, 2018, 11 (1): 131.
9. Crutcher, J.M., Lamm, S.H. y Hall, T.A., "AIDS series: paper III-B. Prevention of HIV transmission in the workplace: categorization of jobs and tasks by risk of HIV infection", *Am Ind Hyg Assoc J*, 1991, 52 (1): A14-6.
10. Domkam, I.K., Sonela, N., Kamgaing, N., Takam, P.S., Gwom, L.C., Betilene, T.M.A. *et al.*, "Prevalence and risk factors to HIV-infection amongst health care workers within public and private health facilities in Cameroon", *Pan Afr Med J*, 2018, 29: 158.
11. Mabwe, P., Kessy, A.T. y Semali, I., "Understanding the magnitude of occupational exposure to human immunodeficiency virus (HIV) and uptake of HIV post-exposure prophylaxis among healthcare workers in a rural district in Tanzania", *J Hosp Infect*, 2017, 96 (3): 276-280.
12. Mandić, B., Mandić-Rajčević, S., Marković-Denić, L. y Bulat, P., "Occupational exposure to blood and bodily fluids among healthcare workers in Serbian general hospitals", *Arh Hig Rada Toksikol*, 2018, 69 (1): 61-68.
13. Gańczak, M. y Szych, Z., "HBV, HCV, and HIV infection prevalence among prison staff in the light of occupational risk factors", *Med Pr*, 2017, 68 (4): 507-516.
14. Cashin, K., Jakobsen, M.R., Sterjovski, J., Roche, M., Ellett, A., Flynn, J.K. *et al.*, "Linkages between HIV-1 specificity for CCR5 or CXCR4 and in vitro usage of alternative coreceptors during progressive HIV-1 subtype C infection", *Retrovirology*, 2013, 10: 98.
15. Hikichi, Y., Yokoyama, M., Takemura, T., Fujino, M., Kumanaka, S., Maeda, Y. *et al.*, "Increased HIV-1 sensitivity to neutralizing antibodies by mutations in the Env v3-coding region for resistance to CXCR4 antagonists", *J Gen Virol*, 2016, 97 (9): 2427-2440.
16. Hongjaisse, S., Braibant, M., Barin, F., Ngo-Giang-Huong, N., Sirirungsi, W. y Samleerat, T., "Effect of amino acid substitutions within the v3 region of HIV-1 CRF01\_AE on interaction with CCR5-coreceptor", *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2017, 33 (9): 946-951.
17. Badia, R., Riveira-Muñoz, E., Clotet, B., Esté, J.A. y Ballana, E., "Gene editing using a zinc-finger nuclease mimicking the CCR5Δ32 mutation induces resistance to CCR5-using HIV-1", *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69 (7): 1755-1759.
18. Allers, K., Hütter, G., Hofmann, J., Loddenkemper, C., Rieger, K., Thiel, E. *et al.*, "Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation", *Blood*, 2011, 117 (10): 2791-2799.
19. Shi, B., Li, J., Shi, X., Jia, W., Wen, Y., Hu, X. *et al.*, "TALEN-mediated knockout of CCR5 confers protection against infection of human immunodeficiency virus", *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2017, 74 (2): 229-241.
20. Espy, N., Pacheco, B. y Sodroski, J., "Adaptation of HIV-1 to cells with low expression of the CCR5 coreceptor", *Virology*, 2017, 508: 90-107.
21. Garg, H., Lee, R.T., Maurer-Stroh, S. y Joshi, A., "HIV-1 adaptation to low levels of CCR5 results in v3 and v2 loop changes that increase envelope pathogenicity, CCR5 affinity and decrease susceptibility to maraviroc", *Virology*, 2016, 493: 86-99.
22. Kou, J. y Kuang, Y.Q., "Mutations in chemokine receptors and AIDS", *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 161: 113-124.
23. Stekler, J.D., Violette, L.R., Niemann, L., McMahan, V.M., Katz, D.A., Beaten, J.M. *et al.*, "Repeated false-positive HIV test results in a patient taking HIV pre-exposure prophylaxis", *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5 (9): ofy197.
24. Ndase, P., Celum, C., Kidoguchi, L., Ronald, A., Fife, K.H., Bukusi, E. *et al.*, "Frequency of false positive rapid HIV serologic tests in African men and women receiving PrEP for HIV prevention: implications for programmatic

- roll-out of biomedical interventions", *PLOS One*, 2015, 10 (4): e0123005.
25. Olaru, I.D., McHugh, G., Dakshina, S., Majonga, E., Dauya, E., Bandason, T. et al., "False-negative HIV tests using oral fluid tests in children taking antiretroviral therapy from Harare, Zimbabwe", *J Int AIDS Soc*, 2017, 20 (Suppl 6): 21751.
  26. Merchant, M., Wright, M., Kabat, W. y Yogeve, R., "Long-term highly suppressed HIV-infected children and adolescents with negative rapid HIV tests due to significant antibody loss", *J Clin Virol*, 2014, 59 (3): 172-176.
  27. Simoncini, G.M., Megill, M. y Van den Berg-Wolf, M., "Reducing false-positive HIV diagnosis in Niger: a women's issue", *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2016, 15 (1): 15-18.
  28. Kosack, C.S., Page, A.L., Beelaert, G., Benson, T., Savane, A., Ng'ang'a A. et al., "Towards more accurate HIV testing in sub-Saharan Africa: a multi-site evaluation of HIV RDTs and risk factors for false positives", *J Int AIDS Soc*, 2017, 19 (1): 21345.
  29. Curlin, M.E., Gvetadze, R., Leelawiwat, W., Martin, M., Rose, C., Niska, R.W. et al., "Analysis of false-negative human immunodeficiency virus rapid tests performed on oral fluid in 3 international clinical research studies", *Clin Infect Dis*, 2017, 64 (12): 1663-1669.
  30. Shanks, L., Ritmeijer, K., Piriou, E., Siddiqui, M.R., Kliestikova, J., Pearce, N. et al., "Accounting for false positive HIV tests: is visceral leishmaniasis responsible?", *PLOS One*, 2015, 10 (7): e0132422.
  31. Muthukumar, A., Alatoom, A., Burns, S., Ashmore, J., Kim, A., Emerson, B. et al., "Comparison of 4th-generation HIV antigen/antibody combination assay with 3rd-generation HIV antibody assays for the occurrence of false-positive and false-negative results", *Lab Med*, 2015, 46 (2): 84-89, quiz e28-9.
  32. Adhikari, E.H., Macias, D., Gaffney, D., White, S., Rogers, V.L., McIntire, D.D. et al., "Diagnostic accuracy of fourth-generation Architect HIV Ag/Ab Combo assay and utility of signal-to-cutoff ratio to predict false-positive HIV tests in pregnancy", *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219 (4): 408.e1-408.e9.
  33. Akl, P. y Blick, K.E., "A case of false-positive test results in a pregnant woman of unknown HIV status at delivery", *Lab Med*, 2014, 45 (3): 259-263.
  34. Wang, L., Xiao, Y., Tian, X.D., Ruan, J.X., Chen, W. y Yu, Y., "HIV infection in Xi'an, China: epidemic characterization, risk factors to false positives and potential utility of the sample-to-cutoff index to identify true positives using Architect HIV Ag/Ab combo", *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8: 9.
  35. Hardie, D.R., Korsman, S.N., Hsiao, N.Y., Morobadi, M.D., Vawda, S., Goedhals, D., "Contamination with HIV antibody may be responsible for false positive results in specimens tested on automated platforms running HIV 4th generation assays in a region of high HIV prevalence", *PLOS One*, 2017, 12 (7): e0182167.
  36. Lavoie, S., Caswell, D., Gill, M.J., Kadkhoda, K., Charlton, C.L., Levett, P.N. et al., "Heterophilic interference in specimens yielding false-reactive results on the Abbott 4th generation Architect HIV Ag/Ab Combo assay", *J Clin Virol*, 2018, 104: 23-28.
  37. Smotrys, M., Magge, T., Alkujuha, S. y Gandotra, S.D., "Babesiosis as a cause of false-positive HIV serology", *BMJ Case Rep*, 2018, pii: bcr-2017-223738.
  38. Jian, L., Liang, W., Zhang, Y., Li, L., Mei, Y., Tan, R. et al., "Systemic lupus erythematosus patient with false positive results of antibody to HIV: a case report and a comprehensive literature review", *Technol Health Care*, 2015, 23 Suppl 1: S99-S103.
  39. Li, Y.C., Yang, F., Ji, X.Y., Fang, Z.J., Liu, J. y Wang, Y., "False human immunodeficiency virus test results associated with rheumatoid factors in rheumatoid arthritis", *Chin Med Sci J*, 2014, 29 (2): 103-106.
  40. Liu, M.Q., Zhu, Z.R., Kong, W.H., Tang, L., Peng, J.S., Wang, X. et al., "High rate of missed HIV infections in individuals with indeterminate or negative HIV western blots based on current HIV testing algorithm in China", *J Med Virol*, 2016, 88 (8): 1462-1466.
  41. Ariza-Heredia, E.J., Granwehr, B.P., Viola, G.M., Bhatti, M., Kelley, J.M., Kochenderfer, J. et al., "False-positive HIV nucleic acid amplification testing during CAR T-cell therapy", *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 88 (4): 305-307.
  42. Laetsch, T.W., Maude, S.L., Milone, M.C., Davis, K.L., Krueger, J., Cárdenas, A.M. et al., "False-positive results with select HIV-1 NAT methods following lentivirus-based tisagenlecleucel therapy", *Blood*, 2018, 131 (23): 2596-2598, doi: 10.1182/blood-2017-12-822940.
  43. Álvarez, P., Martín, L., Prieto, L., Obiang, J., Vargas, A., Avedillo, P. et al., "HIV-1 variability and viral load technique could lead to false positive HIV-1 detection and to erroneous viral quantification in infected specimens", *J Infect*, 2015, 71 (3): 368-376.
  44. Oladokun, R., Korsman, S., Ndabambi, N., Hsiao, N., Hans, L., Williamson, C. et al., "False-negative HIV-1 polymerase chain reaction in a 15-month-old boy with HIV-1 subtype c infection", *S Afr Med J*, 2015, 105 (10): 877.
  45. Desai, M., Field, N., Grant, R. y McCormack, S., "Recent advances in pre-exposure prophylaxis for HIV", *BMJ*, 2017, 359: j5011.
  46. Sánchez, J., Martínez, J.M., Navarro, H., Fernández, S., Escobar, I. y Ventura, J.M., "Perceptions about HIV pre-exposure prophylaxis among healthcare professionals in Spain (PERPPRES Study)", *Farm Hosp*, 2016, 40 (4): 287-301.
  47. Buchbinder, S.P., Glidden, D.V., Liu, A.Y., McMahan, V., Guanira, J.V., Mayer, K.H. et al., "HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women: a secondary analysis of a phase 3 randomised controlled efficacy trial", *Lancet Infect Dis*, 2014, 14 (6): 468-475.
  48. Aguirre, A.O., Vera, M., Puerta, T., Raposo, M., Rodríguez, C. y Del Romero, J., "To whom is HIV pre-exposure prophylaxis proposed?", *Enferm Infect Microbiol Clin*, 2017, 35 (5): 299-302.
  49. Gallagher, T., Link, L., Ramos, M., Bottger, E., Aberg, J. y Daskalakis, D., "Self-perception of HIV risk and candidacy for pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men testing for HIV at commercial sex venues in New York City", *LGBT Health*, 2014, 1 (3): 218-224.
  50. Antela, A., Azcoaga, A., Sampedro, E. y Poveda, T., "Primary prevention", *Enferm Infect Microbiol Clin*, 2018, 36 Suppl 1: 31-34.
  51. Cresswell, F., Waters, L., Briggs, E., Fox, J., Harbottle, J., Hawkins, D. et al., "UK guideline for the use of HIV post-exposure prophylaxis following sexual exposure, 2015", *Int J STD AIDS*, 2016, 27 (9): 713-738.
  52. Scannell, M., MacDonald, A.E., Berger, A. y Boyer, N., "The priority of administering HIV postexposure prophylaxis in cases of sexual assault in an emergency department", *J Emerg Nurs*, 2018, 44 (2): 117-122.e1.
  53. Ajayi, A.I., Ismail, K.O., Adeniyi, O.V. y Akpan, W., "Awareness and use of pre exposure and postexposure prophylaxes among Nigerian university students: findings from a cross-sectional survey", *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (36): e12226.