

# **DIFUSIÓN DE LA PREVENCIÓN DEL VIH: UNA PRIORIDAD GLOBAL URGENTE**

## ACERCA DE GLOBAL HIV PREVENTION WORKING GROUP

Global HIV Prevention Working Group es un equipo formado por más de 50 importantes expertos en sanidad pública, médicos, investigadores en biomedicina y comportamiento, abogados y afectados por el VIH/SIDA, convocados por las fundaciones Bill & Melinda Gates y Henry J. Kaiser Family. Este equipo busca proporcionar información para la creación de políticas globales, la planeación de programas y las decisiones de donantes sobre la prevención del VIH, y fomentar una respuesta completa frente al VIH/SIDA que integre la prevención, el tratamiento y la atención. Para obtener más información y consultar las publicaciones del Global HIV Working Group, visite [www.GlobalHIVPrevention.org](http://www.GlobalHIVPrevention.org).

<p><b>David Alnwick</b> Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)</p>	<p><b>Jennifer Kates*</b> Henry J. Kaiser Family Foundation</p>	<p><b>Tim Rhodes</b> London School of Hygiene and Tropical Medicine</p>
<p><b>Drew Altman*</b> Henry J. Kaiser Family Foundation</p>	<p><b>Jim Yong Kim</b> Harvard School of Public Health</p>	<p><b>Renee Ridzon</b> Fundación Bill &amp; Melinda Gates</p>
<p><b>Judith Auerbach</b> San Francisco AIDS Foundation</p>	<p><b>Susan Kippax</b> Universidad de Nueva Gales del Sur</p>	<p><b>Zeda Rosenberg</b> International Partnership for Microbicides</p>
<p><b>Seth Berkley</b> International AIDS Vaccine Initiative</p>	<p><b>Steve Kraus</b> Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA)</p>	<p><b>Josh Ruxin</b> Universidad de Columbia</p>
<p><b>Thomas Coates</b> David Geffen School of Medicine, Universidad de California, Los Angeles</p>	<p><b>Marie Laga</b> Prince Leopold Institute of Tropical Medicine</p>	<p><b>Caroline Ryan</b> Office of the US Global AIDS Coordinator</p>
<p><b>Alex Coutinho</b> Organización de Apoyo al SIDA, Uganda</p>	<p><b>Peter Lampthey</b> Family Health International</p>	<p><b>Bernhard Schwartlander*</b> Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria</p>
<p><b>Isabelle de Zoysa</b> Organización Mundial de la Salud (OMS)</p>	<p><b>Joep Lange</b> Universidad de Ámsterdam</p>	<p><b>David Serwadda*</b> Universidad de Makerere</p>
<p><b>Mary Fanning</b> US National Institute of Allergy and Infectious Diseases</p>	<p><b>Purnima Mane*</b> Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA)</p>	<p><b>Nono Simelela</b> Federación Internacional de Paternidad Responsable</p>
<p><b>Peter Figueroa</b> Ministerio de Sanidad, Jamaica</p>	<p><b>Ray Martin</b> Christian Connections for International Health</p>	<p><b>Suniti Solomon</b> YRG Centre for AIDS Research and Education</p>
<p><b>Lieve Fransen</b> Comisión Europea</p>	<p><b>Rafael Mazin</b> Organización Panamericana de la Salud</p>	<p><b>Todd Summers*</b> Fundación Bill &amp; Melinda Gates</p>
<p><b>Helene Gayle*</b> CARE USA</p>	<p><b>Peter McDermott</b> Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)</p>	<p><b>Donald Sutherland</b> Organización Mundial de la Salud (OMS)</p>
<p><b>Robin Gorna</b> U.K. Department for International Development</p>	<p><b>Michael Merson*</b> Global Health Institute, Universidad de Duke</p>	<p><b>Ronald Valdiserri</b> Public Health Strategic Healthcare Group, US Department of Veterans Affairs</p>
<p><b>Geeta Rao Gupta</b> Centro Internacional de Investigación sobre la Mujer</p>	<p><b>Phillip Nieburg*</b> Center for Strategic and International Studies</p>	<p><b>Mechai Viravaidya</b> Population and Community Development Association, Tailandia</p>
<p><b>Catherine Hankins*</b> Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA (ONUSIDA)</p>	<p><b>Jeffrey O'Malley</b> Program for Appropriate Technology in Health</p>	<p><b>Catherine Wilfert</b> Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation</p>
<p><b>Nick Hellmann*</b> Fundación Bill &amp; Melinda Gates</p>	<p><b>Kevin O'Reilly*</b> Organización Mundial de la Salud (OMS)</p>	<p><b>David Wilson</b> World Bank</p>
<p><b>Margaret Johnston</b> US National Institute of Allergy and Infectious Diseases</p>	<p><b>Frank Plummer</b> Public Health Agency of Canada</p>	<p><b>Ken Yamashita</b> US Agency For International Development (USAID)</p>
<p><b>Salim Abdool Karim*</b> Universidad de KwaZulu-Natal</p>	<p><b>Sujatha Rao*</b> Organización Nacional de Control del SIDA, India</p>	<p>*Miembro del comité directivo</p>

# DIFUSIÓN DE LA PREVENCIÓN DEL VIH: UNA PRIORIDAD GLOBAL URGENTE

## RESUMEN EJECUTIVO

Deberíamos lograr la victoria en la lucha por la prevención del VIH. Hay medios eficaces para prevenir todos y cada uno de los medios de transmisión; el compromiso político con el VIH nunca ha sido tan fuerte; y la financiación de los programas de VIH en países con ingresos medios y bajos se ha multiplicado por seis entre 2001 y 2006. No obstante, a pesar de que la atención prestada a la epidemia, en especial el acceso al tratamiento, ha aumentado en los últimos años, no se está realizando un esfuerzo constante para reducir la incidencia del VIH. Por cada paciente que comenzó el tratamiento antirretroviral en 2006, seis personas se infectaron con VIH (1, 2). Si continúa la tendencia actual, se prevé que se producirán 60 millones más de infecciones por VIH en 2015 y el número anual de nuevas infecciones por VIH aumentará un 20% o más en 2012. A menos que el número de nuevas infecciones se reduzca considerablemente, las iniciativas globales que intentan que el tratamiento contra el SIDA esté disponible en todo el mundo serán cada vez más difíciles y millones de personas morirán como consecuencia de infecciones por VIH que se podrían haber prevenido. El notable aumento de la cobertura antirretroviral, cuyo acceso global ha aumentado del 8% al 28% entre 2003 y 2006, demuestra lo que el mundo puede conseguir con un compromiso global sólido, una mayor financiación y una actuación colectiva. A fecha de hoy, no se ha aplicado una confluencia similar de fuerzas a la prevención del VIH.

Este reto, de vital importancia para la salud y el bienestar en el futuro de millones de personas, es el objetivo de este informe redactado por el Global HIV Prevention Working Group. Este informe ofrece un nuevo análisis que examina el futuro de esta epidemia si se mantiene la situación actual o si se consigue aumentar considerablemente la respuesta de prevención; examina los últimos datos sobre el acceso a la prevención del VIH; analiza las experiencias de países en los que se han superado dichas barreras; y, como conclusión, ofrece una serie de recomendaciones urgentes que permiten llevar la promesa de la prevención del VIH a las comunidades y los países que más la necesitan. Tal como este informe demuestra, incluso en medio del fracaso global para utilizar óptimamente las estrategias de prevención disponibles, varios países, entre ellos algunos de los más pobres del mundo, han conseguido reducir tangiblemente el número de nuevas infecciones por VIH mediante la implementación de iniciativas integrales de prevención del VIH. Existen datos concluyentes y modelos reproducibles para la ampliación de la prevención del VIH, que resaltan la necesidad de ir más allá de los proyectos piloto y llevar a cabo programas nacionales integrales de mayor difusión. Si se consigue fomentar una prevención integral del VIH, se podrían evitar la mitad de las infecciones previstas para 2015. Creemos que el futuro no tiene por qué ser una consecuencia del pasado.

### UNA OPORTUNIDAD PERDIDA

Podemos ralentizar o incluso invertir la trayectoria de la epidemia global de VIH utilizando las herramientas de prevención que actualmente tenemos a nuestra disposición. Existen datos concluyentes acerca de la eficacia de una amplia variedad de estrategias de prevención del VIH, incluidos métodos para prevenir todos los modos de transmisión del VIH (3). Si se proporciona una prevención integral del VIH a las personas que lo necesitan, las intervenciones adecuadas dirigidas a las personas adecuadas con la escala adecuada, se podrían evitar la mitad de las infecciones previstas para el período comprendido entre el momento actual y 2015. La incidencia anual del VIH sería prácticamente dos tercios inferior en 2015 a lo que sería

si se mantienen únicamente las iniciativas actuales, lo que produciría 4 millones menos de infecciones cada año a mediados de la década que viene, según un nuevo análisis realizado por Futures Institute a petición del Global HIV Prevention Working Group (4). Un éxito de este calibre vencería a la epidemia, cuya incidencia comenzaría a remitir hasta desaparecer a largo plazo.

Para convertir en realidad la promesa de las herramientas de prevención del VIH disponibles, éstas deben difundirse a gran escala. Es decir, la combinación adecuada de estrategias de prevención del VIH basadas en los datos obtenidos debe recibir suficiente difusión, intensidad y duración para lograr un efecto óptimo sobre la sanidad pública.

## EL ACCESO A LA PREVENCIÓN DEL VIH: UN FRACASO GLOBAL

A pesar del extraordinario potencial de las estrategias de prevención disponibles, la mayoría de las personas en riesgo de infectarse por VIH tienen un acceso reducido o nulo a las herramientas básicas de prevención (1, 2, 6, 7). Aunque los niveles de cobertura necesaria cambian según las circunstancias de cada país, los niveles actuales de cobertura son lamentablemente insuficientes para cualquier epidemia nacional.

- **PRESERVATIVOS.** Sólo el 9% de las prácticas sexuales de riesgo de todo el mundo se realizan empleando un preservativo y la producción mundial de preservativos está muy por debajo de lo que sería necesario (1).
- **PRUEBAS DEL VIH.** En los países más afectados del África subsahariana, sólo el 12% de los hombres y el 10% de las mujeres conocen su estado de VIH (1).
- **TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL.** Se estima que menos del 20% de las personas con una infección de transmisión sexual pueden obtener el tratamiento adecuado, aunque las infecciones de transmisión sexual aumentan el riesgo de la infección y transmisión del VIH en varios órdenes de magnitud (2).
- **PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE MADRE A HIJO.** Años después de que los ensayos clínicos hayan demostrado que un breve y económico tratamiento con antirretrovirales puede reducir el riesgo de transmisión del VIH de madre a hijo en un 50% (5), sólo el 11% de las mujeres embarazadas infectadas con VIH reciben profilaxis antirretroviral en países con ingresos bajos y medios (1).
- **PREVENCIÓN DE LAS POBLACIONES VULNERABLES.** Los servicios de prevención sólo alcanzan al 9% de los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (1), el 8% de consumidores de drogas inyectables (1) y menos del 20% de los trabajadores del sexo (6).
- **PREVENCIÓN EN LOS ENTORNOS SANITARIOS.** Se estima que 6 millones de unidades de sangre no analizada se transfunden anualmente en países en desarrollo y el 40% de las inyecciones administradas en entornos sanitarios no son seguras (7).

## FACTORES QUE IMPIDEN LA DIFUSIÓN DE LA PREVENCIÓN DEL VIH

Hay numerosos factores que han ralentizado las iniciativas globales para aumentar la difusión de la prevención del VIH.

- **FINANCIACIÓN INSUFICIENTE.** Aunque los fondos destinados a la lucha contra el VIH han aumentado considerablemente durante los últimos años, la financiación disponible es sólo ligeramente superior a la mitad de la cantidad necesaria para hacer posible una respuesta integral ampliada (6). En Asia, donde el número de infecciones por VIH podría duplicarse en los próximos cinco años hasta superar los 20 millones, el gasto actual en VIH/SIDA

representa aproximadamente un 10% de la cantidad necesaria para llevar a cabo una respuesta integral (8).

- **DISTRIBUCIÓN INCORRECTA DE LOS RECURSOS.** Como consecuencia en parte de las carencias de los sistemas de información sobre el VIH (1), muchos países no dirigen sus fondos limitados a las áreas en las que se conseguiría un mayor efecto (9). Los errores en la distribución de los recursos limitados aportados por las donaciones y los países afectados también se produce como consecuencia de restricciones ideológicas sin base científica impuestas por los donantes sobre cómo se debe utilizar la ayuda en la prevención del VIH (10).
- **LIMITACIONES DE CAPACIDAD.** Debido a la falta de capacidad humana, los países con frecuencia tienen dificultades para programar cantidades considerables de nueva financiación (1, 11).
- **FRAGMENTACIÓN DE SERVICIOS.** La prevención del VIH a menudo no se ha integrado en las escuelas, lugares de trabajo y otras instituciones y las iniciativas de VIH no están suficientemente vinculadas a otros sistemas de servicios relacionados con la sanidad, como la salud sexual y reproductiva, o tuberculosis (1).
- **ESTIGMATIZACIÓN Y DISCRIMINACIÓN.** La estigmatización asociada al VIH y a la pertenencia a un grupo vulnerable impide que muchas personas en riesgo busquen servicios de prevención del VIH o averigüen su estado de VIH (12). Asimismo, no fomenta el tipo de liderazgo político necesario para implementar iniciativas de prevención del VIH sólidas y basadas en datos.

## VIABILIDAD DE LA DIFUSIÓN DE LA PREVENCIÓN DEL VIH

La experiencia nos enseña, no obstante, que estos obstáculos pueden superarse. Muchos países de varias regiones han demostrado la viabilidad de iniciativas integrales de prevención del VIH. Una rápida respuesta en Senegal impidió que la epidemia alcanzase un nivel crítico, mientras que el rápido crecimiento de la infección por VIH llevó a Brasil, Tailandia y Uganda a tomar medidas más intensas que lograron invertir sus respectivas epidemias. Las iniciativas de prevención de estos países comparten varias características fundamentales: financiación adecuada y sostenida, fuerte apoyo político, actuación informada y basada en datos, uso de los medios de comunicación de masas y otros canales para concienciar acerca del SIDA, fomento del uso de preservativos y control de las infecciones de transmisión sexual, medidas contra la estigmatización y la implicación de las comunidades afectadas y otros sectores (13).

En los últimos años, países de todo el mundo han tenido éxito y han salvado miles de vidas ampliando el acceso a la prevención del VIH:

- **CAMBOYA.** La prevalencia nacional del VIH se redujo a la mitad en sólo una década tras la adopción de medidas

integrales de prevención del VIH para trabajadores del sexo y sus clientes (14).

- **HAITÍ.** Haití, el país más pobre del hemisferio occidental, ha aprovechado al máximo la considerable ayuda externa para lograr una cobertura de prevención del VIH muy superior a las medias globales, lo que ha conseguido reducir prácticamente a la mitad la incidencia de la infección por VIH en las mujeres embarazadas entre 1998 y 2004 (15).
- **INDIA.** La iniciativa Avahan India AIDS ha establecido programas para trabajadores del sexo en 76 distritos y 550 ciudades, distribuyendo 5,6 millones de preservativos al mes y aumentando el porcentaje de trabajadores del sexo que visitan las clínicas de enfermedades de transmisión sexual del 26% al 90% en tan solo un año (16).
- **IRÁN.** Un país donde la epidemia está principalmente producida por el consumo de drogas inyectables, Irán ha ampliado considerablemente el acceso a la prevención, tratamiento y servicios de atención del VIH para los consumidores de drogas. A finales de 2006, había en funcionamiento clínicas de VIH en un tercio de todas las prisiones de Irán y el tratamiento sustitutivo con metadona llegaba al 55% de todos los prisioneros que lo necesitaban. (1)
- **KENIA.** La prevalencia nacional del VIH disminuyó del 10% a finales de los noventa al 6,1% en 2005. Las iniciativas nacionales reforzadas de prevención del VIH han conseguido duplicar prácticamente el uso de preservativos por mujeres jóvenes, así como la tasa de prevención de la transmisión de madre a hijo que es dos veces la media de África (1).
- **ZAMBIA.** La implementación de una estrategia intensificada de prevención del VIH permitió alcanzar una cobertura superior a la media de los servicios básicos de prevención, un aumento del 50% en las ventas de preservativos entre 2001 y 2003, y el retraso de la edad de inicio de relaciones sexuales en los jóvenes (17).
- **ZIMBABUE.** Entre 2000 y 2004, el número de clientes que acudieron a los sitios de pruebas y orientación voluntaria de Zimbabue aumentó en más de seis veces y el número de preservativos distribuidos aumentó en un 60%. La prevalencia y la incidencia del VIH han disminuido desde mediados de los noventa (18).

## DIFUSIÓN DE LA PREVENCIÓN DEL VIH: UN PROGRAMA GLOBAL DE ACTUACIÓN

Con una serie de herramientas de eficacia demostrada disponibles y los éxitos logrados por un número cada vez mayor de países, es evidente que podemos comenzar a invertir esta epidemia global mediante la difusión de la prevención del VIH. Global HIV Prevention Working Group recomienda las siguientes acciones para apoyar y acelerar la difusión de las iniciativas de prevención del VIH:

- **RECOMENDACIONES PARA LOS GOBIERNOS NACIONALES.** Partiendo de un conocimiento completo y actualizado de la situación de la epidemia en el país, los

gobiernos deben establecer un proceso global nacional que desarrolle, controle y actualice un plan estratégico nacional de lucha contra el VIH para ampliar tanto la difusión de la prevención como el tratamiento del VIH según los datos disponibles. Deben establecerse objetivos de resultados y cobertura de prevención del VIH más ambiciosos, que deben ser revisados con regularidad por las partes implicadas realizando, cuando sea preciso, la revisión y ajuste de las estrategias nacionales.

- **RECOMENDACIONES PARA LOS DONANTES.** La financiación de la respuesta al SIDA debería duplicarse en los tres próximos años para hacer posible una ampliación simultánea de la prevención y el tratamiento del VIH (6). Los donantes internacionales deben asumir la principal responsabilidad para evitar la falta de recursos de prevención del VIH, aunque los países en desarrollo (especialmente los países de ingresos medios) también deben aumentar considerablemente las inversiones nacionales destinadas a la prevención del VIH. Los donantes deben alinear sus prioridades con las estrategias nacionales, realizar los oportunos informes de control y evaluación de las autoridades nacionales, así como evitar la financiación de restricciones que puedan limitar el acceso a herramientas de prevención del VIH validadas científicamente.
- **RECOMENDACIONES PARA ORGANISMOS MULTILATERALES Y TÉCNICOS.** El apoyo técnico de la planeación nacional debe reforzarse y coordinarse mejor. Los organismos multilaterales y técnicos deben colaborar proporcionando a los países una evaluación independiente del nivel según el que las estrategias nacionales se basan en la epidemiología y los datos de lo que funciona, así como hasta qué punto los planes nacionales logran una integración y un equilibrio adecuados de la prevención, tratamiento, atención y ayuda en la lucha contra el VIH. Los organismos técnicos también deben mejorar su apoyo a los países para ayudarles a participar en la investigación y desarrollo de nuevas herramientas de prevención del VIH, así como para ayudarles a aplicar rápidamente las nuevas estrategias de prevención una vez que hayan demostrado ser eficaces.
- **RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES SANITARIOS.** Los servicios de VIH deben integrarse en sitios que traten con tuberculosis, infecciones de transmisión sexual y salud sexual y reproductiva. Todos los entornos sanitarios deben informar a sus trabajadores acerca del correcto control de las infecciones y la transmisión de mensajes de prevención del VIH a los pacientes. Además, las instalaciones sanitarias deben disponer siempre de un suministro ininterrumpido de tecnologías y productos necesarios para evitar la transmisión del VIH en entornos sanitarios.
- **RECOMENDACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN.** La difusión de la prevención del VIH debería garantizar la preparación de los países para aplicar nuevos métodos de prevención a medida que aparezcan. Mientras tanto, las comunidades y los gobiernos nacionales deben proporcionar un fuerte apoyo a las iniciativas de investigación para desarrollar nuevas herramientas de prevención y mejorar las ya existentes. Los gobiernos nacionales y los organismos de investigación deben dar prioridad a la investigación social para mejorar el conocimiento de los factores que aumentan la vulnerabilidad, identificar y caracterizar programas y

actuaciones políticas específicas que traten dichos factores, e informar acerca del desarrollo y la adaptación de las estrategias nacionales de prevención del VIH. La investigación operativa debe centrarse en estrategias óptimas y rentables que aceleren la difusión, garanticen la sostenibilidad y maximicen el impacto de las estrategias de prevención del VIH.

• **RECOMENDACIONES PARA LA SOCIEDAD CIVIL.**

Los donantes deben dar prioridad al aumento de la capacidad de la sociedad civil para implicarse completamente en las iniciativas de prevención del VIH. Con tal apoyo, la sociedad civil debe controlar los avances nacionales para difundir la prevención del VIH, identificar los obstáculos de la difusión que hay que tener en cuenta. La sociedad civil debe luchar decididamente por una respuesta integral al VIH que facilite el acceso universal a la prevención, tratamiento, atención y apoyo del VIH.

## REFERENCIAS

1. UNICEF, WHO, UNAIDS (2007). *Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector: Progress Report, abril de 2007.*
2. UNAIDS (2006). *AIDS epidemic update.*
3. Wegbreit J et al. (2006). Effectiveness of HIV Prevention Strategies in Resource-Poor Countries. *AIDS* 20:1217-1235.
4. Futures Institute (2007), data-based modeling undertaken at request of Global HIV Prevention Working Group.
5. Guay L et al. (1999), Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomized trial, *Lancet*;354:795-802.
6. United Nations Secretary-General Ban Ki-Moon (2007). *Declaration of Commitment on HIV/AIDS and Political Declaration on HIV/AIDS: focus on progress over the past 12 months.* United Nations General Assembly, 61st Session, A/61/816.
7. WHO (2005). *Blood safety and donation: a global view.* Accessed 2 April 2007 at [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs279/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs279/en/index.html).
8. AP/ABC (2007). *Number of HIV-Positive People in Asia Could Double in Five Years Without More Funding, Improved Government Response, Commission Says.* Summarized in Henry J Kaiser Family Foundation Daily HIV/AIDS Report, accessed 2 April 2007 at [www.kaisernetwork.org/daily\\_reports/rep\\_index.cfm?DR\\_ID=43980](http://www.kaisernetwork.org/daily_reports/rep_index.cfm?DR_ID=43980).
9. UNAIDS (2004). *National Spending for HIV/AIDS.*
10. Government Accountability Office (2006). *Global Health: Spending Requirement Presents Challenges for Allocating Prevention Funding Under the President's Emergency Plan for AIDS Relief.* GAO No. GAO-06-1089T.
11. WHO (2006). *Taking stock: Health worker shortages and the response to AIDS.*
12. Rankin WW et al. (2005). The Stigma of Being HIV-Positive in Africa. *PLoS Med* 2:8 e247, Doi: 10.1371/journal.pmed.0020247.
13. UNAIDS (2001). *HIV Prevention Needs and Successes: A Tale of Three Countries – An Update on HIV Prevention Success in Senegal, Thailand and Uganda.*
14. National AIDS Authority of Cambodia (2005). *United Nations General Assembly Special Session on HIV/AIDS: Monitoring the Declaration of Commitment, January 2004-December 2005.*
15. Haitian Children's Institute (2006). *UNGASS Report — Haiti, 2005.*
16. Steen R et al. (2006). Pursuing scale and quality in STI interventions with sex workers: initial results from Avahan India AIDS Initiative. *Sex Transm Infect* 82:381-385.
17. National HIV/AIDS/STI/TB Council (2006). *Follow-up to the Declaration of Commitment on HIV/AIDS (UNGASS): 2005 Zambia Country Report.*
18. UNAIDS (2005). *Evidence for HIV decline in Zimbabwe: a comprehensive review of the epidemiological data.*