



Población y Salud en Mesoamérica

E-ISSN: 1659-0201

revista@ccp.ucr.ac.cr

Universidad de Costa Rica

Costa Rica

Pertuz-Belloso, Silvana Beatriz

Factores asociados a la mortalidad en la población mexicana con SIDA en contraste con otras poblaciones humanas. Revisión sistemática y meta-análisis

Población y Salud en Mesoamérica, vol. 13, núm. 2, enero-julio, 2016, pp. 1-25

Universidad de Costa Rica

San José, Costa Rica

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=44643207006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

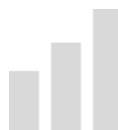
Población y Salud en Mesoamérica



PSM

**Factores asociados a la mortalidad en la población mexicana
con SIDA en contraste con otras poblaciones humanas.
Revisión sistemática y meta-análisis**

Silvana Beatriz Pertuz-Belloso



Revista electrónica semestral
Visite [aquí](http://ccp.ucr.ac.cr/revista/) el sitio web de la revista
Centro Centroamericano de Población
Universidad de Costa Rica





Factores asociados a la mortalidad en la población mexicana con SIDA en contraste con otras poblaciones humanas. Revisión sistemática y meta-análisis

Factors associated to mortality in Mexican population with AIDS in contrast to others human population. Systematic review and meta-analysis

Silvana Beatriz Pertuz-Belloso¹

- **RESUMEN:** El objetivo de este trabajo es determinar los factores que pueden estar asociados a la mortalidad de pacientes con SIDA en un estudio meta-analítico del 2010-2014 en el cual se revisó la literatura existente sobre SIDA y las causas de mortalidad en la base de datos del NCBI. Los datos, integrados en una matriz, fueron procesados estadísticamente siguiendo los estándares del meta-análisis en el programa Open-Epi versión 3.03. Los resultados muestran que las enfermedades secundarias, tales como tuberculosis (tasa: 0.1), toxoplasmosis (tasa: 1) y Síndrome de Kaposi (tasa: 1) siguen ocupando un lugar importante entre los factores de mortalidad de la población con SIDA a nivel global. No obstante, los datos muestran también que el mayor problema que presenta la población con SIDA es la creciente resistencia a los antirretrovirales (tasa: 10). Los polimorfismos de los receptores que intervienen en la respuesta inmunológica en la mortalidad de las poblaciones con SIDA (tasa: 0.01) tienen un bajo impacto. En México, la tasa de mortalidad de esta población es alta (tasa: 4.5) y muy similar a otros países de Latinoamérica (tasa: 3.5). Entre los determinantes de estas tasas de mortalidad en la población mexicana con SIDA podrían estar la baja restauración inmunológica y la mala respuesta a los antirretrovirales.
- **Palabras Clave:** HIV, co-infecciones, CCR5, resistencia, antirretrovirales, Latinoamérica, México.
- **ABSTRACT:** The objective of this work is to determinate factors that could be associated to AIDS patient's mortality in a meta-analytic study from 2010-2014 in which it was reviewed information about AIDS and the mortality causes in NCBI data base. Data, embed into a matrix, were processed statistically processed according to meta-analysis standards in OpenEpi program (3.0.3). Results show that secondary diseases, such as tuberculosis (rate: 0.1), toxoplasmosis (rate: 1), and Kaposi Sarcoma (rate: 1) keep having an important place among the mortality factors of global AIDS population. Nerveless, data also show that the growing antiretroviral resistance is the main AIDS population's problem (rate: 10.0). The polymorphism of the immunological receptors on the mortality of AIDS populations (rate: 0.01) has a low impact. In Mexico, this population's mortality rate is high (rate: 4.5) and very similar to other Latin-American countries (rate: 3.5). Among the determiners of these mortality rates in Mexican AIDS population there could be found low immunological recovery and bad response to antiretroviral therapy.
- **Keywords:** VIH, co-infections, CCR5, resistance, antiretroviral, Latin America, Mexico.

Recibido: 19 jun, 2015 | Corregido: 14 set, 2015 | Aprobado: 29 set, 2015

¹Universidad Autónoma Nacional de México. Facultad de Ciencias. Departamento de Biología Comparativa. MÉXICO. silvanapertuz@comunidad.unam.mx



1. Introducción

La progresión del SIDA depende de varios factores, entre ellos, a los factores genéticos en los diferentes grupos humanos, a los receptores del sistema inmunológico y co-receptores del VIH-1, a la resistencia adquirida por las cepas de VIH-1 circulantes y al desarrollo de una respuesta inmunológica de supresión (Dennis, Napravnik, Seña y Eron, 2011). Varios estudios indican que el desarrollo de enfermedades secundarias o degenerativas parece depender de los grupos raciales. Asimismo, variables en los serotipos circulantes del VIH-1 y combinaciones genéticas en los receptores de quimiocinas han sido relacionados con la rápida progresión del SIDA, aunado a un perfil inmunológico con altos niveles de IL-10 e IL-4, que pronostican una respuesta inmunológica de supresión (Chatterjee, Rathore, Viddyant, Kakkar y Dhole, 2012; Kamat et al., 2012; Liovat et al., 2012; Mahajan et al., 2010; Mosier, 2009).

La calidad de vida, el transcurso de la enfermedad, la recuperación del estatus inmunológico tras las terapias antirretrovirales, así como las causas asociadas a la mortalidad de la población con SIDA son debatibles, poco claras y pueden ser debidas a fallas en los sistemas de salud o en estilos de investigación.

Sin duda, la pérdida del paciente con SIDA puede deberse a fallas en el suministro de los medicamentos, como ha sido señalado en varios países. En el caso particular de México, aunque se establecen las cifras de mortalidad no se tiene un eficiente sistema de vigilancia en salud que permita conocer las causas directas de la mortalidad de esta población. El estado mexicano ha logrado instaurar algunos factores y asocian la pérdida del paciente con SIDA a una inadecuada restauración inmunológica y a una mala respuesta a las terapias antirretrovirales, lo cual podría estar asociado a tipos virales resistentes a estos medicamentos que circulan en México, uno de los factores que está incrementando entre las poblaciones humanas infectadas con VIH-1 en el resto del mundo.

Estos datos no han sido confirmados para la población mexicana y de allí la importancia de establecer principalmente los factores relacionados con las defunciones de la población mexicana con SIDA, en el ámbito de las enfermedades infecciosas secundarias, la resistencia a los antirretrovirales y a los factores genéticos de las poblaciones.



2. Métodos y Datos

Para fines de conocer cuál es la incidencia real del SIDA en pacientes seropositivos para el VIH en la población mexicana se realizó una búsqueda en las bases de datos nacionales: INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México, organismo nacional de estadística de México). El rastreo en la base de datos nacional se realizó buscando los valores: 1- El Número de casos notificados de seropositividad para VIH durante el periodo del 2010-2014; 2- La tasa de incidencia de infectados con VIH para el periodo de 2010-2014; 3-El número de casos de pacientes seropositivos y su evolución al SIDA y muerte en el último año (2014); 4-La tasa de mortalidad de los pacientes con SIDA en el periodo de 2010 al 2014, 5-El número de pacientes con SIDA que reciben terapia con antirretrovirales (TAR o ART), y por el estatus inmunológico en la población mexicana durante el periodo de 2010-2014; y 6- La respuesta de los pacientes con SIDA a los antirretrovirales en el último año (2014).

Para fines del meta-análisis de los factores asociados a la mortalidad en pacientes con SIDA en varios contextos se realizó básicamente una búsqueda de la literatura de los temas seleccionados en PubMed durante 2010-2014: 1-Tasa de Mortalidad Post Tratamiento Antirretroviral (Post TAR); 2-Enfermedades emergentes y re-emergentes: tuberculosis (TB), toxoplasmosis (Tx), y sarcoma kaposi (Ks); 3-Polimorfismos; 4-Antirretrovirales, y modelos de respuesta; y 5-Resistencia a antirretrovirales.

2.1. Lineamientos de la inclusión y de la exclusión de la información

Los criterios para rastrear y seleccionar las investigaciones se siguieron de acuerdo con los siguientes parámetros.

2.2.1. De inclusión

1. El rastreo de los artículos de investigación fue realizado del 2010-2014, en el contexto del HIV/SIDA y los factores de mortalidad de la población general infectada con VH que desarrolla el síndrome.
2. Los trabajos seleccionados para el estudio de meta-análisis fueron en primera instancia seleccionados por el aporte que tenían en cuanto a las tasas de mortalidad en Latinoamérica, África, Europa y poblaciones asiáticas en pacientes con SIDA, después del tratamiento antirretroviral.
3. Para el estudio de meta-análisis, los trabajos seleccionados fueron aquellos que guardaron una relación con investigaciones de corte clínico con pacientes totales con SIDA y los pacientes que desarrollaron alguna enfermedad secundaria, señaladas

para efectos del estudio meta-analítico como tuberculosis, toxoplasmosis, y sarcoma Kaposi, en números totales. Es importante señalar que los estudios estaban definidos dentro del marco de los países: africanos, latinoamericanos, europeos y asiáticos y contar con el estatus inmunológico de los pacientes y preferentemente que estos pacientes hubiesen recibido terapia antirretroviral.

4. Para el estudio de meta-análisis, fueron seleccionados los trabajos que contemplaron la relación del polimorfismo de los receptores de quimiocinas CCR5 con la mortalidad de los pacientes con SIDA. Para esto, fueron tomados solo los estudios realizados con pacientes con SIDA que presentaran una relación de los polimorfismos y sus combinaciones genéticas para los receptores CCR5 en diferentes poblaciones humanas, en el último año (2014).

5. La resistencia a los antirretrovirales como factor que podría estar asociado a la mortalidad de los pacientes con SIDA fue analizada también en este meta-análisis, tomándose las investigaciones referidas a los porcentajes de resistencia y el tipo de resistencia a los antirretrovirales en diferentes poblaciones humanas, incluyendo la población europea, latinoamericana, africana y asiática.

2.2.2. De exclusion

1. En el caso de los estudios clínicos, se descartaron los trabajos que tocaran las causales relacionadas con las características sociales, los relacionados con formas de transmisión, edad, sexo o cualquier condición inherente.

2. En el caso de los polimorfismos, se descartaron polimorfismos de otros receptores no CCR5 y que no fuesen dirigidos análisis de poblaciones.

3. En cuanto a la resistencia, se rechazaron todos aquellos trabajos que no fuesen dirigidos al estudio de poblaciones o meramente moleculares.

2.2.3. Extracción de datos, análisis estadístico, y meta-análisis

Siguiendo los criterios establecidos para este meta-análisis, la revisión sistemática acerca del SIDA y los factores de mortalidad, fueron seleccionados 343 artículos y estudios, de los cuales para efectos de este estudio y siguiendo los parámetros establecidos solo fueron tomados 49 artículos², cuyos datos fueron analizados estadísticamente, según se describe a continuación.

²Ver: Avilés-Salas, Cornejo-Juárez y Sobrevilla-Calvo (2011); Basavaprabhu, Soundarya, Deepak, y Satish (2012); Carganico et al. (2014); Castilho et al. (2015); Corrêa et al. (2011); Cortes et al. (2013); Del Amo et al. (2013); Fernandes (2012); Gheuens, Cheeseman, y Koralnik (2011); González, Martín, Muñoz y Jacobson (2011); Gopal et al. (2014); Herman et al. (2012); Hirai, Yoshihara, Motoji y Totsuka (2012); Khabou, Abu-Haweleh y Alzoubi (2013); Kouri et al. (2012); Kouri et al. (2014); Lejeune et al. (2011); Liu et al. (2014); Luu, Amirian, Chiao y Scheurer (2013); Machala, Maly, Beran, Jilich y Kodym (2013); Marcelin, Charpentier, Wirde, Descamps y Calvez (2014); Mcfau et al. (2014); Nelson, Borok, Mhlana, Makadzange y Campbell (2013); Ogoina et al. (2011); Osunkalu et al. (2011); Parczewski et al. (2014); Pittore et al. (2015); Rocha- Pereira et al. (2014); Saldarriaga et al. (2012); Sayan et al. (2014); Suktana, Mahittikorn, Wickert y Tansuphaswasdikul (2012); Tanon et al. (2012); Thariat et al. (2012); Unemori et al. (2013); von Braun, Braun, Kamarachev y Günthard (2014); Xavier, González-Cademartori, Azevedo-Da Cunha-Filho y Da Rosa-Farias (2013); Xiao et al. (2013); Zoufaly et al. (2014).

Los datos fueron extraídos de las publicaciones seleccionadas e introducidos en una matriz, con los siguientes datos: número de pacientes con SIDA tomados para el estudio y el número de pacientes que desarrollaron alguna co-infección, en este caso en particular. Aunado a estos parámetros, se incluyeron datos como el país o grupo étnico, el estatus inmunológico del paciente (número de linfocitos T por unidad de medida) y los meses de tratamiento de terapia antirretroviral, a los cuales fueron sometidos los pacientes.

Para efectos de los polimorfismos en los receptores de quimiocinas, se analizó el polimorfismo del CCR5 en la sobrevivencia del paciente con SIDA, se tomaron los datos del tipo de mutación, sus combinaciones y su prevalencia en la población en estudio para hacer la matriz.

Para efectos de la resistencia a los antirretrovirales sobre la sobrevivencia de los pacientes con SIDA, se tomaron los datos del porcentaje de resistencia total a estos medicamentos desarrollada por los pacientes con SIDA, así como la prevalencia del tipo de resistencia desarrollada, para la construcción de la matriz.

Todos estos datos fueron procesados para la estadística descriptiva básica y luego para el meta-análisis por ANOVA en el programa OpenEpi (Versión 3.03; Dean, Sullivan y Soe, 2015). Los datos que se encontraron estadísticamente significativos fueron procesados en el programa MedCalc (Versión 15; MedCalc Software, 2015), para meta-análisis, y la definición de las tendencias centrales de los datos en gráficos de Forest.



3. Resultados

En el contexto de la población seropositiva mexicana, los datos muestran un número de nuevos casos que está sobre los 800 casos por año desde el 2010 al 2013, con una disminución notable a menos de 200 casos nuevos para el 2014, una tendencia que mantienen varios estados, especialmente Distrito Federal y Estado de México, donde se concentran la mayoría de los casos (**Figura 1**), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Los nuevos casos de infectados por VIH-1 ascienden a 100,000 mexicanos y el Estado de México presenta mayor número de casos ($p < 0.01$; $F = 3.70$).

Figura 1

Incidencia del Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida Humana (VIH) en la población mexicana

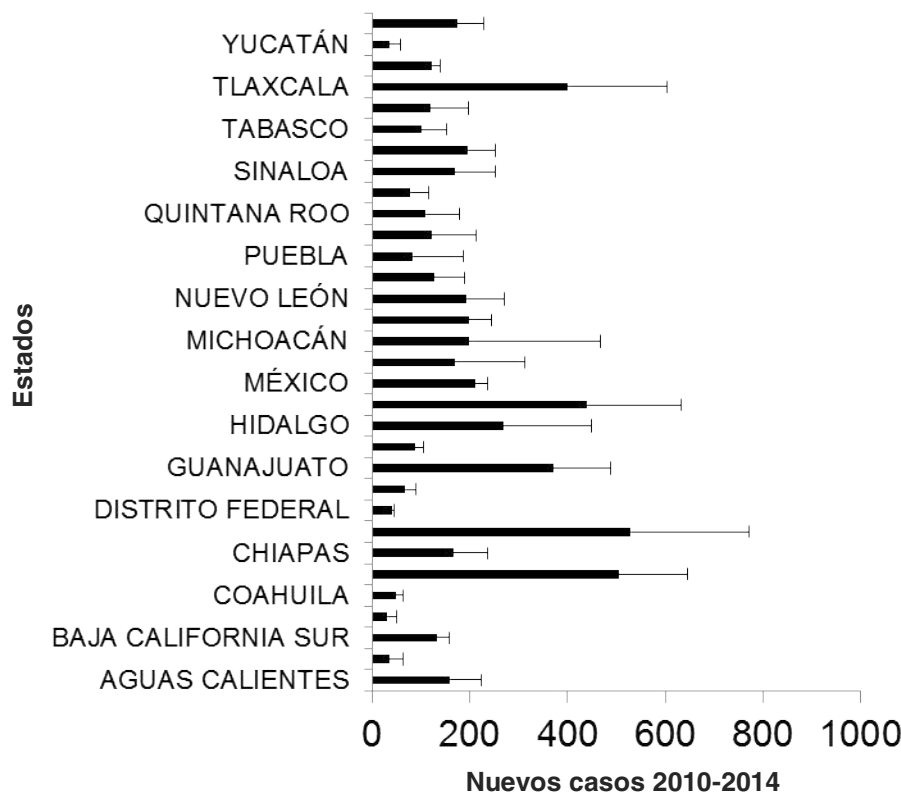


Figura 1. Casos diagnosticados para el VIH sobre una población mexicana de 5,721.375 acorde con Materiales y Métodos. El número de casos diagnosticados se categorizaron por estado y fueron clasificados en cuatro grupos de 0-200 casos, 200-400 casos, 400-600 casos y 600-800 casos.

Las cifras muestran que la población seropositiva/SIDA está sobre 200.000 mexicanos al 2014. De estos, existen 56.000 pacientes seropositivos al VIH-1 y 170.000 pacientes que evolucionaron a SIDA, con más de 94.000 defunciones. El meta-análisis realizado sobre los datos de las plataformas del Estado Mexicano muestra que existen al menos 5 estados en la República Mexicana que presentan sobre los 100,000 casos de seropositivos para el VIH-1, ubicando al Distrito Federal, Estado de México y Veracruz como los estados con la mayor prevalencia de los casos.

Implicaciones sobre el estatus inmunológico de los pacientes con SIDA que reciben la terapia antirretroviral (ART) y la recuperación de los pacientes se reflejan en la **figura 2**. Tan solo 10,000 infectados por VIH/SIDA son tratados con terapias antirretrovirales, la repuesta al tratamiento, vista como una tasa de recuperación, es baja entre la población mexicana seropositiva. El Distrito Federal presenta la mayor cantidad de

pacientes tratados con terapia antirretroviral, con una tasa de recuperación alta a diferencia de los pacientes de otros estados.

De los 8,000 pacientes con SIDA que recibieron terapia antirretroviral, se recuperaron alrededor de 5,000 pacientes con un estatus inmunológico de > 200 cels/ μ l de linfocitos T CD4⁺, a diferencia de los otros estados en donde el estatus inmunológico de los pacientes que entran a terapia es de >600 cels/ μ l; y esta asociación fue estadísticamente significativa ($p<0.001$; $F=36.3$), siendo los pacientes con el estatus inmunológico de < 200 cels/ μ l de linfocitos T CD4⁺ los que menos probabilidades tienen de recuperarse ante el tratamiento antirretroviral.

Figura 2
Casos y Evolución

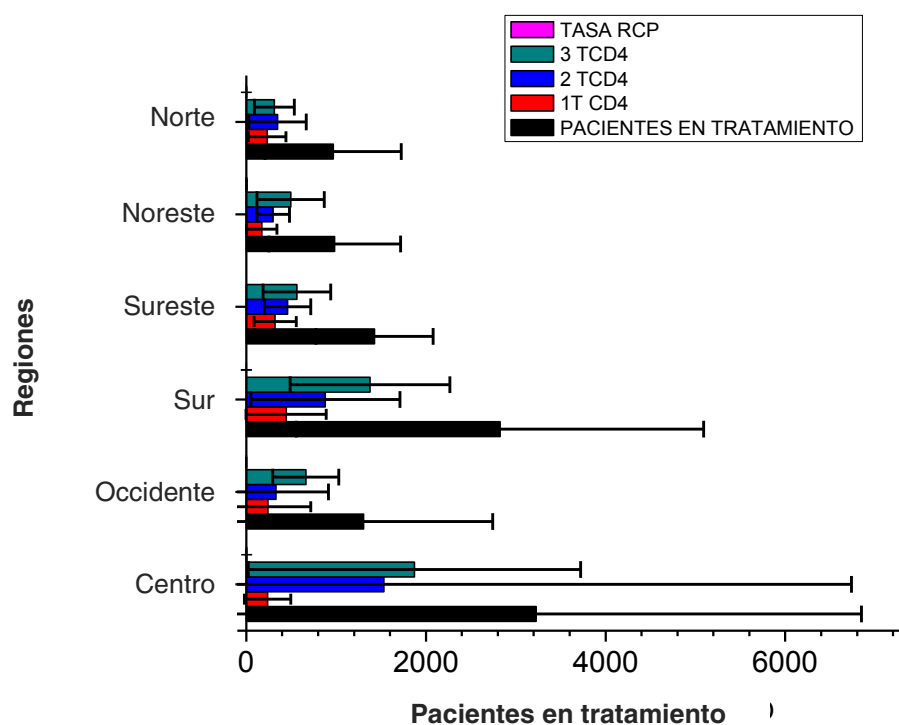


Figura 2. Los casos diagnosticados para el VIH en la población mexicana. La tasa de recuperación y respuesta ante la terapia antirretroviral es baja. El estatus inmunológico de los pacientes parece estar relacionado con esta tasa de recuperación. Pacientes con < 600 cels/ μ l de linfocitos T CD4⁺ sometidos a terapia tuvieron mayor tendencia a la recuperación, lo cual se evidenció en los estados en donde la atención es mejor, como el Distrito Federal, acorde con datos del INEGI.

Las tasas de mortalidad por SIDA fueron muy similares en varios continentes y en los distintos aglomerados humanos. La tasa de mortalidad de los latinoamericanos es baja en correspondencia con otros aglomerados humanos (**Figura 3**), los años de vida en promedio que presenta la población con SIDA fueron de 10 años en la mayoría de los grupos humanos. Los latinoamericanos y los asiáticos del oeste

presentaron una menor expectativa de vida. México presenta una tasa de mortalidad similar a otros países de Latinoamérica en relación con Colombia, Ecuador o Costa Rica, países que presentan la mayor cantidad de defunciones entre la población con SIDA.

Figura 3

Tasas de Mortalidad de la población con VIH/SIDA en México en contraste con otras poblaciones humanas

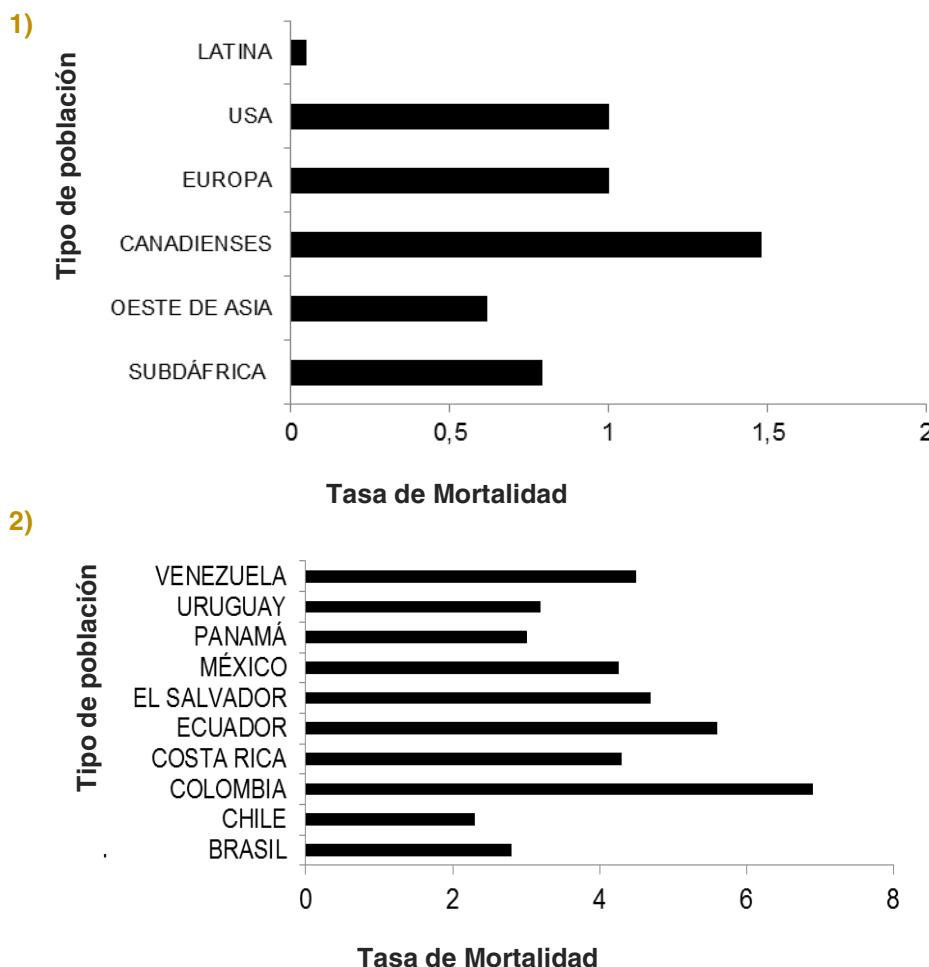


Figura 3. 1) Características de los aglomerados humanos. Los latinoamericanos con la menor prevalencia en la tasa de mortalidad. Canadienses y estadounidenses con mayores tasas de mortalidad entre los pacientes con SIDA. Las poblaciones en contraste en Latinoamérica muestran altas tasas de mortalidad, especialmente Colombia, Ecuador y México. En ese contexto, la población con SIDA alcanza hasta los 10 años de vida como promedio a diferencia del Salvador (5 años). **2) Tasa de mortalidad de la población mexicana en contraste con otras poblaciones latinoamericanas.** La tasa de mortalidad entre la población con SIDA aumento para la década del 2000, situándose en 4 unidades y manteniéndose estable durante los últimos años. Las defunciones por SIDA arriban a los 4,000 casos de defunción por año, acorde a base de datos diseñada según Materiales y Métodos.

El gráfico de Forest (**Figura 4**), producto del meta-análisis, muestra que el promedio de vida de la población con SIDA que ha recibido tratamiento antirretroviral es de tan solo 10 años, sin que esta diferencia fuese significativa ($p > 0.05$). El análisis en global ratifica que las tasas de mortalidad entre los latinos supera la unidad, aunque los latinos ante los otros aglomerados humanos son el grupo con menor tasa de mortalidad, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

Figura 4

Meta-análisis acerca de la mortalidad de la población con SIDA. Sobrevida de los pacientes con SIDA en varios grupos humanos

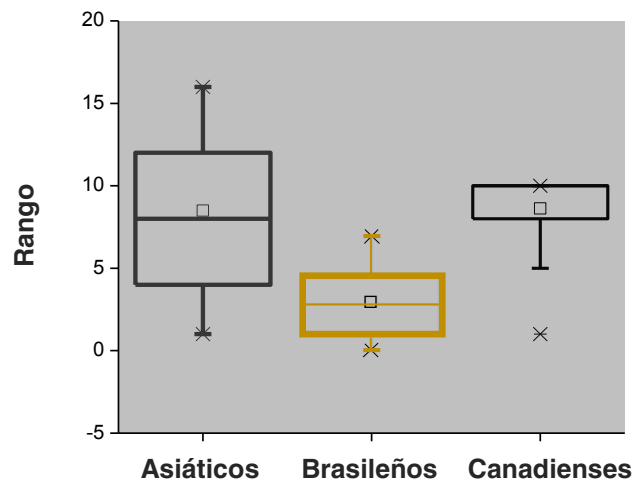


Figura 4. El gráfico de Forest muestra que la tasa de mortalidad a nivel global y entre varios grupos humanos es de 1 unidad. Los latinoamericanos superan la unidad en un análisis de la parte hispanoparlante del continente americano, acorde con Meta-Data, diseñada según Materiales y Métodos.

Asimismo, la tasa de mortalidad de la población mexicana con SIDA fue constante en estos últimos cuatro años, aunque los bancos de datos del estado mexicano no registran las estadísticas de las enfermedades secundarias o las causales de mortalidad entre la población con SIDA (**Figura 3**). Entre las causas asociadas a la muerte de la población que desarrolla SIDA a nivel global se analizaron varias enfermedades infecciosas, catalogadas como emergentes y re-emergentes, como lo fue la prevalencia de tuberculosis, la toxoplasmosis y neuro-toxoplasmosis, y el sarcoma de Kaposi, que popularmente se asocian a la mortalidad en este grupo.

Los datos centraron en el sarcoma de Kaposi como la principal co-infección, con mayor número de casos y de defunciones en varios países del mundo. La toxoplasmosis aparece prevalentemente entre los países europeos y Estados Unidos con el mayor número de reportes de casos de pacientes con SIDA que desarrollaron algún tipo de toxoplasmosis, especialmente la neuro-toxoplasmosis. La tuberculosis

en cambio fue una infección más prevalente entre los pacientes con SIDA latinoamericanos y africanos.

La tuberculosis se presentó principalmente entre pacientes que entraban a los tratamientos antirretrovirales, como se observó en un reporte en Cuba, en el cual el paciente presentó un estatus inmunológico comprometido (< 200 cels/ μ l de linfocitos T CD4⁺), y con al menos 60 meses de post-tratamiento con la terapia antirretroviral desarrolló tuberculosis. Los datos recopilados muestran que un bajo porcentaje de los pacientes con SIDA desarrollaron tuberculosis. El más alto número de casos se presentó en Uganda (África) y en Perú (Latinoamérica) (**Figura 6**), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$; $F = 5.317$).

Un análisis mucho más completo fue realizado con la determinación de los casos de toxoplasmosis en los pacientes con SIDA. Los casos reportados de los pacientes con SIDA que desarrollaron toxoplasmosis, en general, fueron sometidos a terapia antirretroviral al menos de 6 meses, y presentaron un estatus inmunológico comprometido (< 200 cels/ μ l de linfocitos T CD4⁺). La mayoría de los pacientes que desarrollaron toxoplasmosis padecieron de neuro-toxoplasmosis y solo un bajo porcentaje de pacientes presentaron toxoplasmosis ocular. La toxoplasmosis presentó una tendencia similar a la tuberculosis al presentar bajo porcentaje entre pacientes con SIDA que entraban a la terapia (**Figura 6**; $p < 0.001$; $F = 16.01$). Contrariamente a lo observado en Etiopía (África), en donde la relación entre los pacientes con SIDA (sometidos a terapia antirretroviral) y los que fueron infectados con toxoplasmosis fue alta.

En caso del Sarcoma de Kaposi, los casos son mucho más extendidos entre los países tanto del primer mundo como de los países en desarrollo económico. La prevalencia de esta enfermedad entre los pacientes con SIDA que entran a la terapia antirretroviral también es baja, aunque en estos casos los pacientes que desarrollaron sarcoma de Kaposi sí presentaron defunciones asociadas directamente a este cuadro infeccioso. En un estudio realizado en Francia, todos los pacientes que entraron al estudio desarrollaron la enfermedad, marcando la regularidad con la que ocurre esta co-infección entre los pacientes SIDA y, al igual que en los otros cuadros infecciosos, los pacientes presentan menos de 200 cels/ μ l de linfocitos T CD4⁺. En el gráfico de Forest, se puede observar que de todos los casos de pacientes con SIDA (> 1000 pacientes) sobre 100 pacientes desarrollaron alguna de estas co-infecciones (**Figura 5**) y estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.001$; $F = 7.45$).

Figura 5

Factores asociados a la mortalidad de los pacientes con SIDA

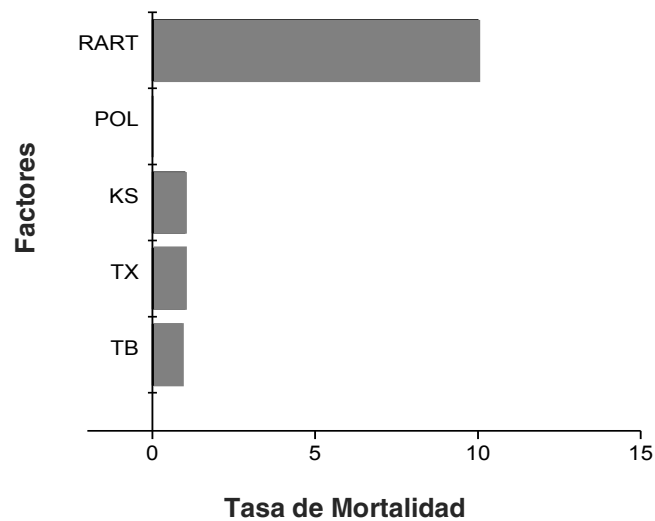


Figura 5. El gráfico de Forest muestra el estatus de las enfermedades infecciosas en varias poblaciones humanas. Los datos analizados por meta-análisis revelaron que la proporción de las co-infecciones no es muy alta entre los estos pacientes, y que los polimorfismos tienen muy baja incidencia en cuanto a los factores de mortalidad de la población con SIDA se refiere, acorde con Meta-Data diseñada según Materiales y Métodos. **TB** (Tuberculosis); **TX** (Toxoplasmosis); **KS** (Sarcoma Kaposi); **POL** (Polimorfismos); **RART** (Antirretroviral).

Figura 6

Ocurrencia de las co-infecciones en la población con SIDA. Caso toxoplasmosis

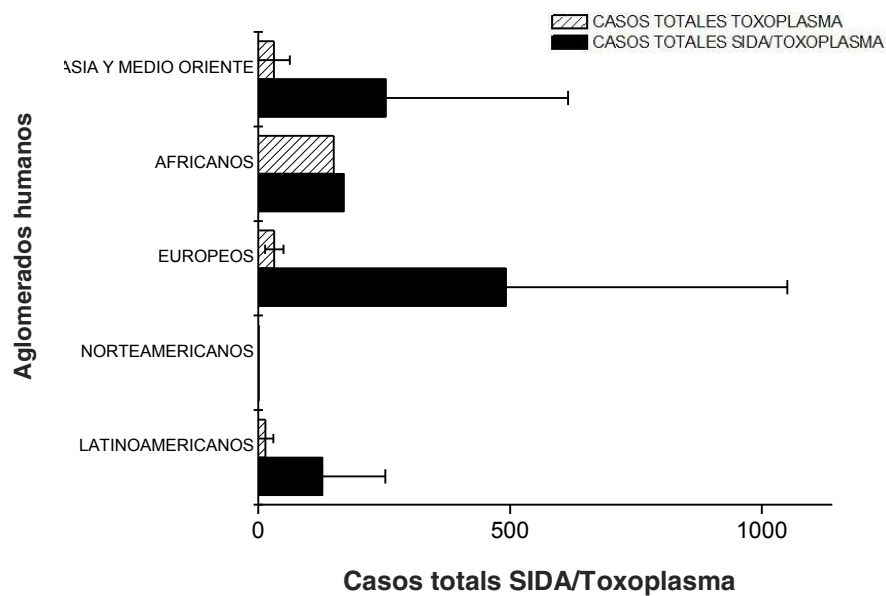


Figura 6. La prevalencia de estas infecciones es muy baja entre la población con SIDA. El sarcoma de Kaposi (KS) y la toxoplasmosis (TX) con mayor ocurrencia entre las poblaciones con SIDA, con tendencias similares, acorde a la base de datos diseñada según Materiales y Métodos.

En general, con el advenimiento de las terapias anti-retrovirales, estas co-infecciones han disminuido entre la población que padece SIDA, de lo cual se puede deducir que, aunque siguen siendo enfermedades infecciosas de importancia para esta población, se han marcado ya avances en el control de estas y, por ende, en la supervivencia de estos pacientes.

El estatus inmunológico de los pacientes que entran a la terapia antirretroviral está asociado evidentemente con el desarrollo de algunas de estas enfermedades infecciosas. Los pacientes sometidos a la terapia antirretroviral usualmente presentan conteos celulares de menos de 200 cels/ μ l de linfocitos T CD4⁺. Las terapias, según los estudios recopilados, se implementan hasta los 84 meses, dependiendo de la respuesta de los pacientes a la terapia y de la recuperación del estatus inmunológico, como lo vemos en la **figura 7**, tomando como ejemplo los casos de toxoplasmosis por presentarse mucho más generalizados y con datos mucho más consistentes que en los casos de otras co-infecciones. Encontramos que los casos de toxoplasmosis son más prevalentes en Nigeria (África), Irán (Medio Oriente), España (Europa) y Berlín (Europa).

Figura 7

Tendencia de meses de tratamiento antirretroviral en pacientes con SIDA y la adquisición de una segunda infección

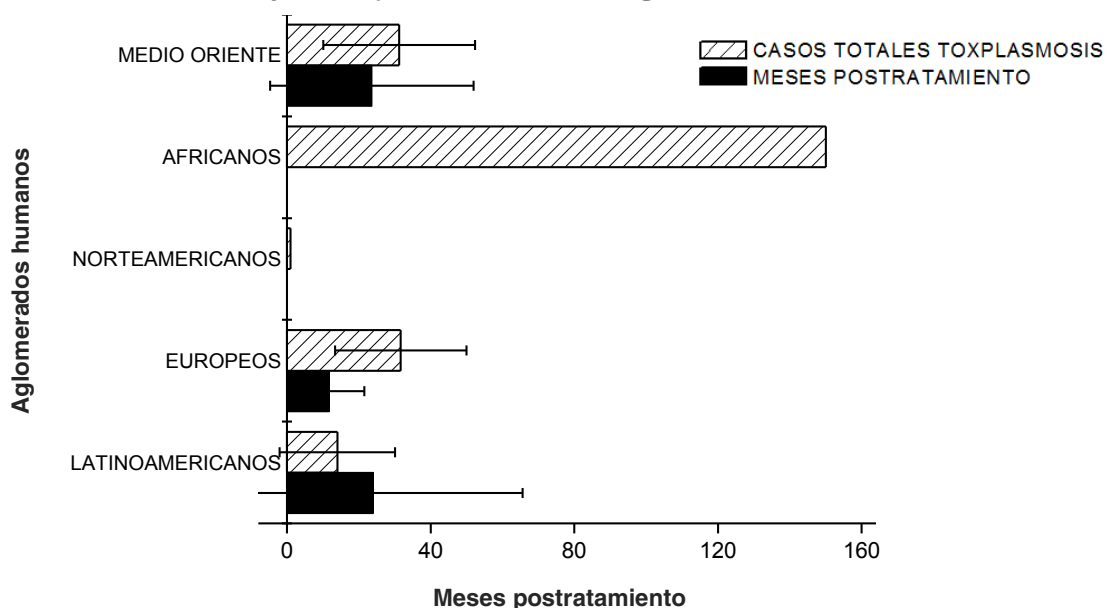


Figura 7. Incidencia de las enfermedades secundarias en pacientes con SIDA trascurrido el tiempo de terapia con antirretrovirales. Los casos de neuro-toxoplasmosis fueron detectados después de los 6 meses del tratamiento antirretroviral (ART), principalmente Nigeria, y Etiopia, acorde a base de datos diseñada según Materiales y Métodos.

Los meses de tratamiento antirretroviral variaron en los estudios analizados, sin embargo, una tendencia a la infección por toxoplasmosis fue detectada antes de los 6 meses de post-tratamiento con ART en varios de los países analizados. La infección

por toxoplasmosis en los pacientes con SIDA puede también ocurrir en tratamientos con los antirretrovirales prologados por más de 2 años. No obstante, en muchos de los países no se tuvieron registros de los meses de terapia, como lo fueron México, Brasil y algunos países asiáticos.

Por otro lado, la **Figura 3** nos muestra que las tasas de mortalidad son muy similares en varios de los aglomerados humanos, tan solo vemos que los años de sobrevivencia de la población asiática y latinoamericana es de un promedio de 8 años, un poco por debajo del resto de los grupos humanos.

Los polimorfismos observados en CCR5 en varias de las poblaciones humanas fueron principalmente CCR5W/ Δ 32, y CCR5W/ALELO (**Figura 8**), entre los jordanos, africanos, y latinoamericanos. Los latinoamericanos presentan también CCR5 Δ 32/ Δ 32, CCR5 Δ 32/ALELO, y CCR5W/, este último presente mayoritariamente en los africanos, mostrando así que los tipos *wild-type* son las más prevalentes en las poblaciones humanas tomadas para este estudio

Figura 8
Polimorfismos de los receptores de quimiocinas y su incidencia en la población con SIDA

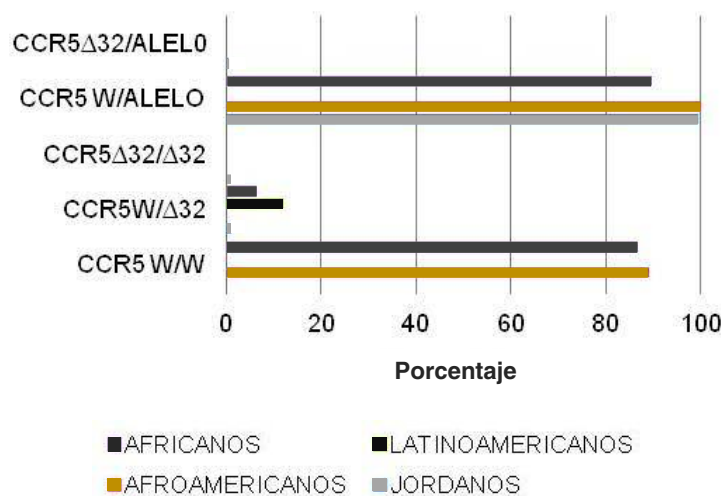


Figura 8. Los polimorfismos en CCR5 en población-no europea no son comunes. En poblaciones latinoamericanas encontramos el polimorfismo, CCR5W/ Δ 32. La mutación conocida como CCR5 Δ 32/ Δ 32 es prevalente en la población europea, pero en la población jordana prevalecen los polimorfismos CCR5W/Alelo. Entre los africanos no se presentan polimorfismos para este receptor (CCR5 W/W), acorde con la base de datos diseñada según Materiales y Métodos.

Finalmente, otro de los factores que puede estar asociado a la mortalidad de los pacientes con SIDA tiene que ver con la resistencia a los componentes del coctel antirretroviral que se ha reportado en varios países, aquí en este trabajo fue analizado este factor recopilando información muy reciente provenientes de varios países. Los

cocteles antirretrovirales típicamente contienen al menos tres drogas: el inhibidor de la nucleótido transcriptasa reversa, el inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleotídica (NRTI) y el inhibidor de la proteasa (PI), a los cuales se ha reportado resistencia contra algunos de estos componentes.

Los reportes más recientes muestran que hay una tendencia a nivel global a la resistencia y que, en la última década, se han generado varias mutaciones en el VIH-1, entre ellas: M184V que confiere resistencia al inhibidor de la nucleótido transcriptasa reversa (NRTI), TAMs que le confiere multiresistencia a los inhibidores del NRTI, y TDRMs que son mutaciones de resistencia a drogas transmisible (TDRMs).

México no presenta la mayor tasa de mortalidad, pero su población infectada con VIH-1 vive menos de 10 años post-tratamiento con antirretrovirales. El meta-análisis de la prevalencia de la resistencia a los fármacos antirretrovirales nos permite ver que más del 40% de la población analizada presentó resistencia a algunos de los fármacos, usualmente esta resistencia se presenta a los componentes ART. En los estudios consultados, la resistencia se presentó contra DARUNAVIR (DRV/R), o ATAZANAVIR (ATV/R). En Alemania, se encontraron nuevas mutaciones, T97A y S147G asociadas a cambios en la integrasa que induce el VIH-1. Estas mutaciones se observaron en pacientes que recibieron DOLUTEGRAVIR, un inhibidor de la integrasa del virus.

En el análisis observado en la **figura 9**, se encontró que los británicos y otras poblaciones del Reino Unido, así como los caribeños, presentan más del 50% de resistencia a las drogas antirretrovirales, por debajo de este porcentaje se ubican las poblaciones africanas, galos, portugueses, eslavos y asiáticos, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.0001$; $F=10.358$).

Figura 9

Resistencia a antirretrovirales de la población con SIDA

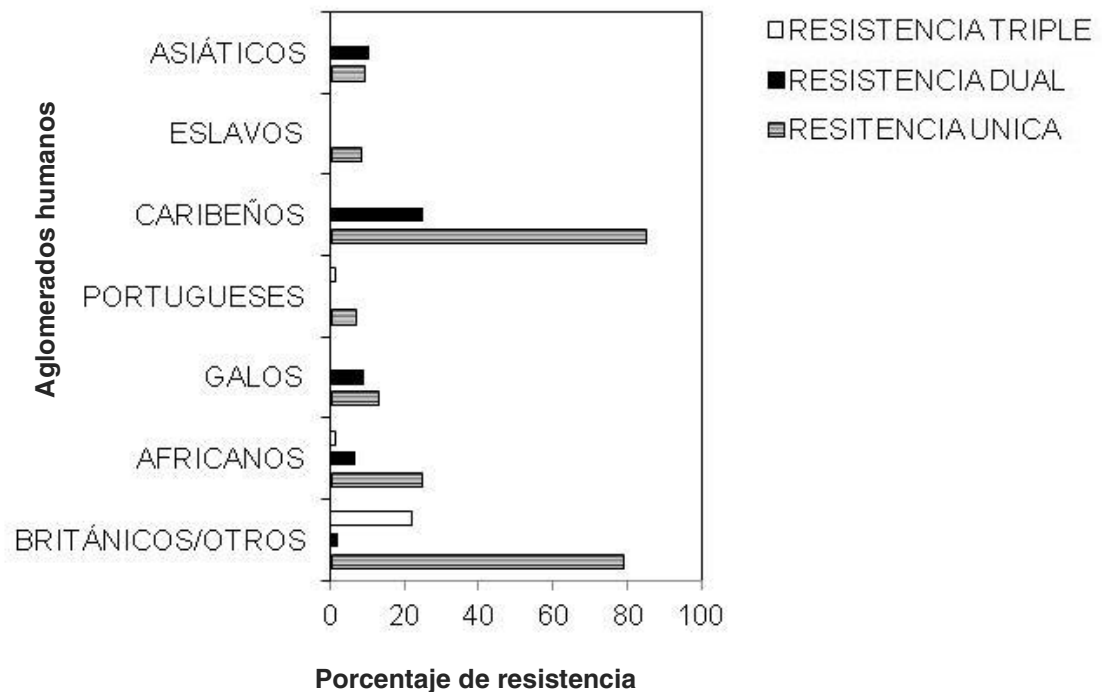


Figura 9. Altos porcentajes de resistencia recayeron sobre británicos y caribeños. La resistencia única es alta entre las poblaciones, especialmente entre británicos y caribeños. La resistencia triple a los antirretrovirales fue baja, aunque alta para británicos, según estudio. Los asiáticos presentaron menor resistencia a los antirretrovirales a nivel global, acorde a base de datos diseñada según Materiales y Métodos.

El meta-análisis realizado sobre la población en estudio nos muestra a los británicos y a los caribeños como las poblaciones en las que existen cepas de VIH-1 con la más alta resistencia a los antirretrovirales (**Figura 9**), con alrededor de 10,000 pacientes con SIDA que portan cepas resistentes. Los caribeños alcanzan casi los 100,000 pacientes con SIDA que portan cepas de VIH-1 resistentes a los antirretrovirales. Las poblaciones africanas, galos, portugueses, eslavos y asiáticos presentan menos de 10,000 pacientes con SIDA que portan cepas de VIH resistentes a los antirretrovirales.

La resistencia observada ante los fármacos antirretrovirales puede ser única, dual o triple, a los fármacos que integran el coctel antirretroviral. El análisis realizado muestra que la población con resistencia al ART presenta una resistencia contra uno de los fármacos del coctel (**Figura 9**), con un índice muy elevado entre los británicos y caribeños (80%), principalmente resistencia única, en contraste con otras poblaciones. La resistencia a los tres fármacos del coctel antirretroviral (o resistencia triple) fue observada en todas poblaciones, pero en índices muy bajos, siendo la población británica la que presenta un 20% de la resistencia triple a los antirretrovirales.

El meta-análisis muestra que existen más de 10,000 personas con SIDA que portan cepas con una resistencia contra algunos de los integrantes del coctel antirretroviral. Además, la resistencia dual o triple está en menos de 10,000 portadores de cepas de VIH-1 resistentes a las drogas. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Para finalizar, es importante mencionar que la mortalidad de la población con SIDA puede estar asociada también a fallas en los servicios médicos y la adquisición de los medicamentos antirretrovirales. Stepchenkova, Martynenko y Yurchenko (2014) mencionan que la posibilidad de que más de la mitad de los pacientes con SIDA mueran por falta del medicamento es de un 52%, y un 42% tiene una co-infección con tuberculosis u otras infecciones virales y en muchos de los casos desarrollan cáncer, como lo mencionamos anteriormente.



4. Discusión

En México, la tasa de mortalidad es alta y muy posiblemente relacionada principalmente con la resistencia a los antirretrovirales, así como ha sido reportado para otros países; aunado con el fondo genético. Muestra de esto son los pacientes mexicanos sometidos al ART que presentaron tasas de recuperación muy bajas. En general, Latinoamérica tiene tasas de mortalidad altas entre la población que es seropositiva/SIDA, mientras México presenta tasas de mortalidad muy similares a otros países del área. Hay que destacar que un fenómeno particular que presentan las poblaciones latinoamericanas con SIDA es el tiempo de sobrevida, que se reduce en promedio a 8 años en contraste con otras poblaciones humanas; esta tendencia la comparten con los aglomerados humanos asiáticos.

El meta-análisis muestra que las enfermedades infecciosas son un factor importante asociado a la mortalidad de la población seropositiva que desarrolla SIDA. Las enfermedades que clásicamente se consideraban que impactaban considerablemente la salud de la población infectada con VIH fueron tuberculosis, toxoplasmosis y varias co-infecciones virales, entre ellas principalmente, el sarcoma de Kaposi (HHV-8), de las cuales se encontró que, aunque la prevalencia sigue siendo importante en varios puntos del mundo, no están completamente asociadas con las tasas de mortalidad que observamos en varios países, especialmente en Latinoamérica. Los cocteles suministrados a estos pacientes con SIDA han contribuido grandemente a la reducción de la mortalidad por estos factores. No obstante, el sarcoma de Kaposi figura como una de las enfermedades infecciosas que más afecta la salud de los pacientes con SIDA a nivel global. Interesantemente, le sigue en importancia la toxoplasmosis en su forma de neurotoxoplasmosis que mostró alta prevalencia, incluso en varios de los países europeos. La tuberculosis fue más prevalente en países latinoamericanos y africanos que en el resto del mundo (Pimpin et al., 2011).

En dos de los estudios analizados, se encontró, en los pacientes sometidos a terapia antirretroviral por más de 5 años, una baja respuesta que predispone a este tipo de infecciones en conjunto con la detección tardía de la infección (Herman et al., 2012; Mederos et al., 2014). Herman et al. (2012) plantean que en muchas ocasiones no se hace un diagnóstico previo completo de los pacientes con SIDA que entran a la terapia antirretroviral.

En el contexto de la toxoplasmosis, por otro lado, se ha mencionado que la gran proporción de casos recaen sobre las poblaciones afroamericanas y latinas, en su forma de neurotoxoplasmosis (Nissapartorn et al., 2014; Rodríguez, Martínez, Bolívar, Sánchez y Carrascal, 2013). En este sentido, la toxoplasmosis cursa en estos pacientes como neurotoxoplasmosis, de los estudios analizados solamente en Brasil se presentó un caso de toxoplasmosis ocular y en Nigeria se registró un caso asintomático de la infección (Osunhalu et al., 2012; Xavier et al., 2013). Desde el punto de vista del estatus inmunológico, los pacientes con SIDA que desarrollan toxoplasmosis, al igual que los pacientes que se infectan con el bacilo tuberculoso, son comprometidos y esta situación se agudiza con el tratamiento antirretroviral en fases iniciales (Basavaprabhu et al., 2012; Lejeune et al., 2011; Machala et al., 2013).

En los estudios realizados, destacan los casos de sarcoma de Kaposi en Francia, en donde todos los pacientes que entraron a la terapia desarrollaron esta infección (Thariat et al., 2012). También destacan por su alta prevalencia Cuba con un estudio en donde todo el grupo de pacientes con SIDA presentó esta enfermedad (Kouri et al., 2014). USA Portugal, Zimbabue (África) destacaron por la alta prevalencia del sarcoma de Kaposi, entre los pacientes que entraban a la terapia antirretroviral y con pacientes con bajo conteo celular y, por ende, un mal estatus inmunológico (Fernandes, 2012; Nelson et al., 2013; Unemori et al., 2013). Un estudio realizado en Indonesia nos muestra la alta relación que tiene un estatus inmunológico comprometido y la prevalencia de esta co-infección, con un caso de un paciente con menos de 18 cels/ μ l de linfocitos T CD4⁺ y un mes de haber sido sometido a la terapia antirretroviral, desarrolla el sarcoma de Kaposi.

Un aporte importante es el de los casos de esta co-infección en pacientes con SIDA, que están asociados al envejecimiento del sistema inmunológico, como algunos de los pacientes con 50 años de edad con SIDA, a los cuales se les detectó la enfermedad viral con HHV-8 (Luu et al., 2013). Los casos de esta co-infección pueden generar la defunción de los pacientes como lo muestra Tanon et al. (2012) en su estudio, en el cual una de las pacientes sometidas a 3 meses de terapia antirretroviral muere.

Además, Tanon et al. (2012) establece que la falta de respuesta a la terapia antirretroviral es uno de los factores por los cuales estos pacientes no se recuperan y desarrollan este tipo de co-infección, y arroja la posibilidad de analizar las terapias antirretrovirales para grupos humanos específicos. Hay que destacar el resurgimiento de casos de sarcoma de Kaposi entre sujetos no infectados con VIH-1, especialmente

entre pacientes judíos de edad avanzada, corrobora que esta co-infección está más asociada a la inmunosupresión (Unemori et al., 2013).

Por otro lado, en México no toda la población seropositiva/SIDA recibe el tratamiento antirretroviral y, como vimos en los resultados, más de 200,000 personas son seropositivas para el VIH, y al menos 90,000 personas que evolucionan a SIDA fallecen. Por el análisis realizado sobre la plataforma del Estado mexicano sabemos que menos de 8,000 pacientes reciben la terapia antirretroviral. El estatus inmunológico de estos pacientes que evolucionaron a SIDA fue menos de 600 cels/ μ l de linfocitos T CD4⁺. La tasa de recuperación y respuesta a las terapias antirretrovirales fue alta en algunos estados, especialmente en el Distrito Federal, donde se concentra el mayor número de pacientes tratados. Estos pacientes, que en general respondían a las terapias, fueron pacientes que presentaron más de 600 cels/ μ l de linfocitos T CD4⁺, en contraste con otros estados, en los cuales los pacientes presentan un estatus inmunológico comprometido completamente.

En México no hay datos claros en cuanto a la resistencia a los fármacos antirretrovirales, y las causas directas relacionadas con las defunciones en el caso específico de los pacientes con SIDA. Sin embargo, es evidente que podría existir resistencia a los fármacos antirretrovirales, como lo observamos entre otras poblaciones humanas. Adicionalmente, es claro que la asistencia a estos pacientes y la incorporación a las terapias antirretrovirales no es suficiente para cubrir la población total que padece de esta enfermedad, por lo que la causa más probable de estas defunciones vienen de una deficiente atención y tratamiento por parte del Estado.

La resistencia a los antirretrovirales, por otro lado, es de alta prevalencia entre las cepas virales que portan los aglomerados humanos y otra posible causa de la mortalidad asociada al SIDA. Como vimos en los resultados, la resistencia a los antirretrovirales puede ser única, dual o triple (multiresistencia). La más global es la resistencia única contra los inhibidores de la transcriptasa reversa, con porcentaje hasta del 50% para las poblaciones del Reino Unido y del Caribe. La resistencia dual y triple es de menor proporción que la resistencia única, pero la triple resistencia a los componentes del coctel antirretroviral es también alta entre los británicos/irlandeses (20%) y muy bajas en otros aglomerados humanos.

Del meta-análisis podemos deducir que cerca de 100,000 personas con SIDA que reciben terapia antirretroviral son portadores de cepas virales de VIH-1 resistentes a las drogas antirretrovirales. Estas poblaciones poseen una resistencia única contra, principalmente, los inhibidores de la transcriptasa reversa. Por otro lado, los polimorfismos, estudiados aquí, fueron relacionados con el receptor CCR5, descubierto en la década de los 90, que es co-receptor del VIH-1, y por medio del cual este virus interacciona con la superficie membranal de los linfocitos T CD4⁺.

En un principio, se determinó una pequeña mutación en el receptor CCR5, que pega RANTES (CCL5), un ligando que regula la población de los linfocitos T, denominada Δ 32, que se encontró en la población europea explicaba el hecho de que los europeos desarrollarán el SIDA más lentamente que el resto de las poblaciones humanas. En

los últimos cuatro años que corresponden a este estudio, se encontró principalmente el polimorfismo CCR5W/ Δ 32 en las poblaciones brasileñas y la mayor parte de la población estudiada presentó CCR5W/W y CCR5W/Alelo en las poblaciones de africanas y jordanas, es decir sin la mutación.

En el enfoque de este estudio meta-analítico, reunimos varios de los factores asociados a la mortalidad de la población con SIDA y encontramos que los polimorfismos de los receptores de quimiocinas solo están asociados al 0.01 de las causales de mortalidad de los pacientes con SIDA en el transcurso de la enfermedad. De los factores asociados al fallecimiento de estos pacientes, las enfermedades infecciosas están sobre 1 unidad de mortalidad, aunque como se había mencionado ya, estas co-infecciones se han logrado controlar y muchos de los pacientes se recuperan tras el advenimiento de las nuevas terapias antirretrovirales, reduciendo importantemente los casos de defunción por estos factores. No obstante, enfermedades como el cáncer asociado a virus, neurodegeneración, así como una alta tasa de envejecimiento del sistema inmunológico de estos pacientes pone en el tapete nuevas direcciones en la mejora de la calidad de vida de la población VIH/SIDA.



5. Conclusiones

Las tasas de mortalidad de los pacientes seropositivos que desarrollan SIDA son altas para Latinoamérica, en contraste con otros países del orbe. En el caso particular de México, las tasas de mortalidad, aunque altas, han sido estables durante los últimos 4 años.

Idealmente, se piensa que la sobrevida de los pacientes con SIDA puede ser afectada por más de un factor y lo que existe en la literatura pareciera poner a las co-infecciones como las principales causas de la defunción de estos pacientes; sin embargo, en realidad con el advenimiento de las terapias antirretrovirales, las tasas de mortalidad por estos factores han disminuido considerablemente e incluso muchos de los pacientes con SIDA que sufren co-infecciones han resuelto estas infecciones con ayuda de las terapias antirretrovirales y de cocteles específicos contra el patógeno asociado. Clásicamente, se proponía a estas infecciones secundarias como causales de mortalidad entre la población que desarrollaba SIDA, especialmente tuberculosis, toxoplasmosis o el sarcoma de Kaposi, de las cuales se concluye que estas infecciones están controlándose y los índices son más bajos al menos en los últimos 4 años a nivel global.

En México, las plataformas de bases de datos no muestran datos relacionados con este parámetro en particular y no podemos concluir al respecto. En este punto de la mortalidad de los pacientes con SIDA, sí podemos concluir del análisis realizado que



la sobrevida es de 10 años, aun cuando los pacientes recibieran terapias antirretrovirales, cifras analizadas en el contexto global.

Uno de los factores que está relacionado con el deceso de estos pacientes además de las infecciones secundarias es la resistencia a los antirretrovirales, un fenómeno relacionado a las estrategias de co-evolución entre el huésped y el virus. La resistencia a los antirretrovirales, observada en los pacientes con SIDA, se suma a la tasa de mortalidad y, en este trabajo, se encontró que la resistencia a los antirretrovirales es muy alta entre esta población a nivel global.

En México, existen datos de recuperación del estatus inmunológico de los pacientes ante las terapias antirretrovirales, que en este caso no son altas. Además, aunque no está claro cuáles son causales de esta tendencia, se puede inferir que los pacientes están experimentando algún tipo de resistencia a la terapia, como está ocurriendo en otros países.

Clásicamente, asumimos también que había factores genéticos relacionados con el desarrollo del SIDA entre los pacientes seropositivos y, en este sentido, hablamos de los polimorfismos de los receptores de quimiocinas que paradójicamente son los co-receptores del VIH. No obstante, vistos en contraste con los factores mencionados anteriormente, los polimorfismos para CCR5 no parecen tener un efecto relevante que contribuya a la evolución del SIDA y al deceso de estos pacientes a nivel global. En México, por otra parte, no existen registros claros acerca de los polimorfismos, por lo que tampoco se puede establecer algún comportamiento.

En perspectiva, está claro que los latinoamericanos al igual que los asiáticos presentan tasas de mortalidad similares, mostrando incluso una tasa de mortalidad de 8 años al desarrollar SIDA, un poco por debajo del promedio global y en comparación con otros grupos étnicos. Los desafíos en cuanto al manejo de la pandemia del VIH, y lo que respecta al deceso de los pacientes con SIDA podrían enfocarse a el cáncer, con índices cada vez más altos, y muy posiblemente al estudio del envejecimiento del sistema inmunológico atacado por este virus, como lo señalan varios estudios, lo cual muy posiblemente este influyendo en los índices de deceso de la población seropositiva.

6. Referencias

Las referencias marcadas con un asterisco indican estudios comprendidos en el meta-análisis.

- *Avilés-Salas, A., Cornejo-Juárez, P., y Sobrevilla-Calvo, P. de J. (2011). Coexistencia de linfoma plasmablastico, sarcoma Kaposi y enfermedad de Castleman en un paciente con infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chil Infect*, 28, 76-80. doi: 10.4067/S0716-10182011000100015
- *Basavaprabhu, A., Soundarya, M., Deepak, M., y Satish, R. (2012). CNS Toxoplasmosis Presenting with Obstructive Hydrocephalus in Patients of Retroviral Disease-A Case Series. *Med J Malaysia*, 67, 214-216.
- *Carganico, A., Dupke, S., Ehret, R., Berg, T., Baumgarten, A., Obermeier, M., y Walter, H. (2014). New dolutegravir resistance pattern identified in a patient failing therapy. *Journal of the International AIDS Society*, 17(Suppl 3). doi:10.7448/IAS.17.4.19749
- *Castilho, J. L., Luz, P. M., Shepherd, B. E., Turner, M., Ribeiro, S. R., y Bebawy, S. S. (2015). HIV and cancer: a comparative retrospective study of Brazilian and U.S. clinical cohorts. *Infectious Agents and Cancer*, 10, 1-10.
- Chatterjee, A., Rathore, A., Viddiyant, S., Kakkar, K., y Dhole, T.N. (2012). Chemokines and chemokines receptors in susceptibility to HIV-1 infection and progression to AIDS. *Disease Markers*, 32, 143-151.
- *Corrêa, V. V., Martínez, B. M. F., Mendoza-Sassi, R. A., Silveira, J. M., Soares, M. A., y Barral De Martínez, A. M. (2011). The effect of combined polymorphisms in chemokines and chemokine receptors on the clinical course of HIV-1 infection in a Brazilian population. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 106, 408-414.
- *Cortes, C. P., Wehbe, F. H., McGowan, C. C., Shepherd, B. E., Duda, S. N., Jenkins, C. A., ... Sterling, T. R. (2013). Therapy Initiation: Association with Mortality in HIV-Related Tuberculosis. *Plos One*, 8. doi:10.1371/journal.pone.0074057
- Dean, A.G., Sullivan, K.M., y Soe, M.M. (2015). *OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health* [Software]. Recuperado de www.OpenEpi.com
- *Del Amo, J., Jarrin, I., May, M., Dabis, F., Crane, H., Podzamczar, D., ... Gill, M. J. (2013). Influence of geographical origin and ethnicity on mortality in patients on therapy in Canada, Europe, and the United States. *Clin Infect Dis*, 56, 1810-1811.
- Dennis, A. M., Napravnik, S., Seña, A. C., y Eron, J. J. (2011). Late Entry to HIV care among Latinos compared with no-Latinos in a Southeastern US cohort. *CID*, 53, 480-487.
- *Fernandes, L. S. (2012). Human immunodeficiency virus and cancer. A population of HIV-infected patients at Hospital de Santa Maria and predictors of cancer. *GERMS*, 2(2), 60-75.



- *Gheuens, S., Cheeseman, S. H., y Koralnik, I. J. (2011). Hidden in plain view: emergence of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after treatment of CNS Toxoplasmosis. *Acta Neurol Belg*, 111, 217–219.
- *González, M. A., Martín, L., Muñoz, S., y Jacobson, J. O. (2011). Patterns, trends and sex differences in HIV/AIDS reported mortality in Latin American countries: 1996-2007. *BMC Public Health*, 11, 605. doi: 10.1186/1471-2458-11-605
- *Gopal, S., Achenbach, C. J., Yanik, E. L., Dittmer, D. P., Eron, J. J., y Engels, E.A. (2014). Moving Forward in HIV-Associated Cancer. *J Clin Oncology*, 32, 876-880.
- *Herman, S. M., van Leth, F., Kiragga, A. N., Hoepelman, A. I. M., Lange, J. M. A., y Manabe, Y. C. (2012). Unrecognized tuberculosis at therapy initiation is associated with lower CD4+ T cell recovery. *Trop Med Int Health*, 17, 1527-1533.
- *Hirai, Y., Yoshihara, T., Motoji, T., y Totsuka, K. (2012). Facial-oropharyngeal Kaposi Sarcoma in a HIV-seropositive man. *Intern Med*, 51, 2989-2990. doi:10.2169/internalmedicine.51.8620
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México. (2011). *Tasa de Mortalidad por VIH/SIDA por 100 mil habitantes del 2009-2011*. Recuperado de <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/biinegi/?ind=6300000058>
- Kamat, A., Misra, V., Cassol, E., Ancuta, P., Yan, Z., Li, C., Morgello, S., y Gabuzda, D. (2012). A plasma biomarker signature of immune activation in HIV patients on therapy. *Plos One*, 7. doi:10.1371/journal.pone.0030881
- *Khabour, O. F., Abu-Haweleh, L. J., y Alzoubi, K. H. (2013). Distribution Of CCR-5D32, CCR2-64I, and SDF-1-3: A Alleles Among Jordanians. *AIDS Research And Human Retroviruses*, 29, 151-155.
- *Kouri, V., Alemán, Y., Pérez, L., Pérez, J., Fonseca, C., Correa, C., ... Laethem, K. (2014). High frequency of antiviral drug resistance and non-b subtypes in HIV-1 patients failing antiviral therapy in Cuba. *Journal of the International AIDS Society*, 17(Suppl 3). doi:10.7448/IAS.17.4.19754
- *Kouri, V., Martínez, P. A., Capò, V., Blanco, O., Rodríguez, M. E., Jiménez, N., ... Hengge, U. (2012). Kaposi's Sarcoma and Human Herpesvirus8 in Cuba: Evidence of subtype B expansion. *Virology*, 432, 361–369.
- *Lejeune, M. A., Mirô, J. M., Lazzari, E. D., García, F., Claramonte, X., Martínez, E., ... Gallart, T. (2011). Restoration of T Cell Responses to *Toxoplasma gondii* after Successful Combined Therapy in Patients with AIDS with Previous Toxoplasmic Encephalitis. *CID*, 52, 662-670.
- Liovat, A. S., Rey-Cuillè, M. A., Lecuroux, C., Jacquelin, B., Girault, I., Petitjean, G., ... Müller-Trutwin, M. (2012). Acute plasma biomarkers of T cell activation set-point levels and of disease progression in HIV infection. *Plos One*, 7. doi:10.1371/journal.pone.0046143
- *Liu, W. C., Chang, L. H., Wu, P. Y., Luo, Y. Z., Wu, C. H., Su, Y. C., ... Hung, C. C. (2014). Seroincidence of HIV and prevalence of transmitted drug resistance of HIV-1 strains among persons seeking voluntary counselling and testing in Taiwan. *Journal of the International AIDS Society*, 17(Suppl 3).
- *Luu, H. N., Amirian, E. S., Chiao, E. Y., y Scheurer, M. E. (2014). Age patterns of Kaposi's sarcoma incidence in a cohort of HIV-infected men. *Cancer Med*, 3, 1635–1643.



- *Machala, L., Maly, M., Beran, O., Jilich, D., y Kodym, P. (2013). Incidence and clinical and immunological characteristics of primary *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected patients. *Int J Infect Diseases*, 17, e892–e896. doi:10.1016/j.ijid.2013.03.017
- Mahajan, S., Agosto-Mojica, A., Aakinkeel, R., Raynolds, J.L., Nair, B.B., Sykes, D.E., ... Schwartz, S.A. (2010). Role of chemokines and cytokine polymorphisms in the progression of HIV-1 disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 396, 348-352.
- *Marcelin, A.G., Charpentier, C., Wiriden, M., Descamps, D., y Calvez, V. (2014). Less frequent follow-up in routine care than in trials does not impact resistance selection in patients failing DRV/r or ATV/r first line treatment. *Journal of the International AIDS Society*, 17(Suppl 3). doi:10.7448/IAS.17.4.19744
- *McFaul, K., Lim, C., Jones, R., Asboe, D., Pozniak, A., Sonecha, S., Boffito, M., y Nwokolo, N. (2014). Transmitted drug resistance in treatment naive HIV-infected persons in London in 2011 to 2013. *Journal of the International AIDS Society*, 17(Suppl 3). doi:10.7448/IAS.17.4.19747
- MedCalc Software. (2015). *MedCalc* [Software]. Recuperado de <https://www.medcalc.org/download.php>
- Mederos, C. L. M., Reyes, P. A., Valdés, A. L., Rodríguez, D. F., Sardiñas, A. M., Martínez, M. R., y Díaz Romero, R. (2014). Confección por *Mycobacterium malmoense* y *Mycobacterium tuberculosis* en paciente con el síndrome de inmunodeficiencia humana. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 31, 788-792.
- Mosier, D. E. (2009). How HIV changes it's tropism: evolution and adaptation?. *Curr Opin HIV AIDS*, 4, 125-130.
- *Nelson, B., Borok, M. Z., Mhlanga, T. O., Makadzange, A.T., y Campbell, T. B. (2013). AIDS-associated Kaposi sarcoma: outcomes after initiation of therapy at a university-affiliated hospital in urban Zimbabwe. *Int J Infect Diseases*, 17, e902–e906. doi:10.1016/j.ijid.2013.04.011
- Nissapartorn, V., Lee, C., Fatt, K., Loon, L.C., Mahmud, R., y Abdullah, A. (2014). Toxoplasmosis in HIV/AIDS patients: A current situation. *Jnp J. Infect Dis*, 57, 160-165.
- *Ogoina, D., Adekunle, V., Obiako, R., Umar, A., Akolawole, M., y Ovosi, J. (2011). Disseminated infections due to Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome after Highly Active Therapy - Report of 3 cases from Nigeria. *Pan African Med J*, 9, 1-5.
- *Osunkalu, V. O., Akanmu, S. A., Ofomah, N. J., Onyiaorah, I. V., Adediran, A., y Akinde, R.O. (2011). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* IgG antibody in HIV-infected patients at the Lagos University Teaching Hospital. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, 3, 101–105.
- *Parczewski, M., Witak-Jedra, M., Maciejewska, K., Bociaga-Jasik, M., Skwara, P., Garlicki, A., ... Leszczyszyn-Pynka M. (2014). Time trends in HIV-1 transmitted drug resistance mutation frequency in Poland. *Journal of the International AIDS Society*, 17(Suppl 3). doi:10.7448/IAS.17.4.19753
- Pimpin, L. N., Drumright, M. E., Kruijsaar, I., Abubakar, B., Rice, V., Delpech, V., ... Ködmön, C. (2011). Tuberculosis and HIV co-infection in European Union and European Economic Area countries. *Eur Respir J*, 38, 1382–1392.



- *Pittore, B., Loris-Pelagatti, C., Deiana, F., Ortu, F., Maricosu, E., Cossu, S., y Sotgiu, G. (2015). Isolated Kaposi Sarcoma of the Tonsil: A Case Report and Review of the Scientific Literature. *Case Reports in Otolaryngology*, 2015. doi:10.1155/2015/874548
- *Rocha-Pereira, N., Duro, R., Piñero, C., Figueiredo, C., Sofia-Santos, A., Soares, J., Serrão, R., y Sarmento, A. (2014). Primary drug resistance at diagnosis of HIV-1 infection: a Portuguese cohort. *Journal of the International AIDS Society*, 17(Suppl 3). doi:10.7448/IAS.17.4.19761
- Rodríguez, C., Martínez, E., Bolívar, G., Sánchez, S., y Carrascal, E. (2013). Toxoplasmosis of the spinal cord in an immunocompromised patient: case report and review of the literature. *Colombia Médica*, 44, 232-235.
- *Saldarriaga-Cantilloa, A., Bravo, L. E., Londoño, O., García, L. S., y Collazosa, P. (2012). Epidemiological surveillance of the HIV/AIDS complex through the analysis of trends in the incidence of Kaposi's sarcoma in Cali, Colombia. *Colombia Médica*, 43, 273-280.
- *Sayan, M., Sargyn, F., Inan, D., Yildiz-Sevgi, D., Kocagul, C.A., Cagatay, A., ... Willke, A. (2014). Transmitted drug resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 positive patients in Turkey. *Journal of the International AIDS Society*, 17(Suppl 3). doi:10.7448/IAS.17.4.19750
- Stepchenkova, T., Martynenko, O., y Yurchenko, O. (2014). Analysis of causes of death among HIV-infected patients of Kiev Regional AIDS Center during 2013. *Journal of the International AIDS Society*, 17(Suppl 3), 19617. doi:10.7448/IAS.17.4.19617
- *Sukthana, Y., Mahittikorn, A., Wickert, H., y Tansuphaswasdikul, S. (2012). A promising diagnostic tool for toxoplasmic encephalitis: tachyzoite/bradyzoite-stage-specific RT-PCR. *Int J Infect Diseases*, 16, e279–e284. doi:10.1016/j.ijid.2011.12.009
- *Tanon, A., Jaquet, A., Ekouevi, D. K., Akakpo, J., Adoubi, I., y Diomande, I. (2012). The Spectrum of Cancers in West Africa: Associations with Human Immunodeficiency Virus. *PLoS ONE*, 7. doi:10.1371/journal.pone.0048108
- *Thariat, J., Kirova, Y., Sio, T., Choussy, O., Vees, H., Schick, U., ... Miller, R. C. (2012). Mucosal Kaposi sarcoma, a Rare Cancer Network study. *Rare Tumors*, 4, e49. doi:10.4081/rt.2012.e49
- *Unemori, P., Leslie, K. S., Hunt, P. W., Sinclair, E., Epling, L., Mitsuyasu, R., ... Maurer, T. A. (2013). Immunosenescence is associated with presence of Kaposi's sarcoma in treated HIV infection. *AIDS*, 27, 1735–42. doi:10.1097/QAD.0b013e3283601144
- *von Braun, A., Braun, D. L., Kamarachev, J., Günthard, H. F. (2014). New Onset of Kaposi Sarcoma in a Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Homosexual Man, Despite Early Treatment, Sustained Viral Suppression, and Immune Restoration. *Open Forum Infectious Diseases*, 1. doi:10.1093/ofid/ofu005
- *Xavier, A. G., González-Cademartori, B., Azevedo-Da Cunha-Filho, N., y Da Rosa-Farias, N. A. (2013). Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in hiv / aids patients in the south of Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 55, 25-30.
- *Xiao, J., Gao, G., Li, Y., Zhang, W., Tian, Y., Huang, Y., Zhao, H. (2013). Spectrums of Opportunistic Infections and Malignancies in HIV-Infected Patients in Tertiary Care Hospital, China. *PLoS ONE*, 8. doi:10.1371/journal.pone.0075915



Yohanes, T., Debalke, S., y Zemene, E. (2014). Latent *Toxoplasma gondii* Infection and Associated Risk Factors among HIV-Infected Individuals at Arba Minch Hospital, South Ethiopia. *AIDS Research and Treatment*, 2014. doi:10.1155/2014/652941

*Zoufaly, A., Jochum, J., Hammer, R., Nassimi, N., Raymond, Y., y Burchard, G. D. (2014). Determinants of HIV-1 drug resistance in treatment-naive patients and its clinical implications in a treatment program in Cameroon. *Journal of the International AIDS Society*, 17(Suppl 3). doi:10.7448/IAS.17.4.19615



7. AGRADECIMIENTOS

Al Grupo Escuela de Medicina INTERMEDICA-UNAM del estado de Pachuca: Baños M, García E, Juárez G, Pérez A, Sánchez J, Rodríguez E, Sosa L, Silva F, Labra E, Elizalde Y, Pereira E, Ramírez H, Sánchez A, Guzmán M, García L, Del Ángel M, Ossimar A, Salinas D, Becerril F, Islas M, Rodríguez E, Romero S, y Agüeros A; por el apoyo en la colección del material bibliográfico. A PRODEP por el Financiamiento de Investigación (2013-2014).

A la Escuela INTERMEDICA por el espacio para el Foro “VIH, SIDA Y POLITICA” (1-4 de agosto 2013). A los árbitros y la editora por los valiosos comentarios que sirvieron para mejorar este artículo.