

ARTÍCULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

**Infecciones Oportunistas en Personas con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana
Paraguay 2010-2016**

**Opportunistic infections in people with the Human Immunodeficiency Virus
Paraguay 2010-2016**

María E. León¹, Aníbal Kawabata¹, Claudia Cabañas¹, Gladys López¹, Tania Samudio¹

¹ Programa Nacional de Control de VIH/Sida/ITS. Asunción, Paraguay.

Autor de correspondencia: maruleonayala@hotmail.com

Recibido: 14/09/17. Aceptado: 01/11/17.

Resumen:

Objetivo: Determinar la seroprevalencia de infecciones oportunistas (Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Toxoplasmosis y Citomegalovirus) en personas con VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) que fueron diagnosticados e institucionalizados en el Programa Nacional de Control de VIH/Sida/ITS durante el periodo 2010 a 2016.

Materiales y métodos: Estudio epidemiológico descriptivo, retrospectivo, analítico de corte transversal. Se incluyeron 15.086 muestras de pacientes de todas las edades, con diagnóstico de VIH que fueron institucionalizados en el Programa Nacional de Control del VIH/Sida/ITS (PRONASIDA) entre enero de 2010 y diciembre de 2016. Se realizaron estudios serológicos para detección de infecciones oportunistas (Virus Hepatitis A, Virus Hepatitis B, Virus Hepatitis C, anticuerpos IgM contra Toxoplasmosis y anticuerpos IgM contra Citomegalovirus).

Resultados: La prevalencia global de infecciones oportunistas es de 6.8% (n=1032). La infección oportunista más frecuente fue la Hepatitis B con 482 casos, la segunda IO más importante fue Citomegalovirus encontrándose 279 casos, luego Toxoplasmosis y Hepatitis C con 135 y 134 casos respectivamente, y por último la Hepatitis A con 2 casos.

Conclusión: Un diagnóstico acertado y temprano de las infecciones oportunistas que afectan a los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es fundamental en el abordaje de esta población, lo cual puede repercutir en disminuir la morbilidad, costos y mortalidad asociada a oportunistas.

Palabras clave: Infecciones oportunistas, VIH, Paraguay.

Abstract:

Objective: To determine the seroprevalence of opportunistic infections (Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Toxoplasmosis and Cytomegalovirus) in people with HIV (Human Immunodeficiency Virus) who were diagnosed and institutionalized in the National HIV / AIDS / STI Control Program during the period 2010 to 2016.



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo Licencia Creative Commons.

Materials and methods: Descriptive, retrospective, analytical, cross-sectional epidemiological study. We included 15,086 samples of patients of all ages, with a diagnosis of HIV that were institutionalized in the National HIV / AIDS / STI Control Program (PRONASIDA) between January 2010 and December 2016. Serological studies were carried out to detect infections opportunists (antibodies against Hepatitis A Virus, Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus, IgM antibodies against Toxoplasmosis and IgM antibodies against Cytomegalovirus).

Results: The overall prevalence of opportunistic infections is 6.8% (n = 1032). The most frequent opportunistic infection was Hepatitis B with 482 cases, the second most important OI was Cytomegalovirus with 279 cases, then Toxoplasmosis and Hepatitis C with 135 and 134 cases respectively, and finally Hepatitis A with 2 cases.

Conclusion: An accurate and early diagnosis of opportunistic infections that affect patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection is fundamental in addressing this population, which can have an impact on reducing the morbidity, costs and associated mortality to opportunists.

Key words: Opportunistic infections, HIV, Paraguay.

INTRODUCCIÓN

Según estudios en 2016, un total global de 36,7 millones de personas vivían con el VIH de las cuales 34,5 millones eran adultos, 17,8 millones eran mujeres mayores de 15 años y 2,1 millones niños menores de 15 años (1). Según ONUSIDA en 2016, Paraguay tuvo 1300 nuevas infecciones por VIH (4.9% al año) y <1000 muertes relacionadas con el Sida. Hubo 19 000 personas que vivían con el VIH en 2016, de las cuales el 35% tenían acceso a la terapia antirretroviral. Entre las mujeres embarazadas que viven con el VIH, el 71% tenían acceso a tratamiento o profilaxis para prevenir la transmisión del VIH a sus hijos.

Se estima que menos de 100 niños fueron infectados con el VIH debido a la transmisión de madre a hijo. Entre las personas que viven con el VIH, aproximadamente el 24% había suprimido las cargas virales. El VIH causa una infección crónica que da lugar a diversos grados de inmunosupresión con infecciones oportunistas asociadas y predisposición a diversos cánceres (2). Es asociado con una mayor morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes sin acceso a terapia antirretroviral y aquellos infectados con cepas resistentes a los medicamentos. Las causas de morbilidad y de mortalidad en pacientes infectados con VIH varían de acuerdo con la localización geográfica, los factores de riesgo para la infección con VIH, y las circunstancias socioeconómicas de cada país (3).

Las Infecciones Oportunistas (IO) son producidas por microorganismos que necesitan que el huésped esté inmunosuprimido para que ocasionen enfermedad. Las IO se producen cuando el nivel de linfocitos CD4 es menor de 200 Cel/mm³. Las mismas pueden surgir a partir de exposiciones recientes o a partir de la activación de infecciones latentes (4).

Existen muchos tipos de IO, incluyendo las causadas por virus como Hepatitis A, B y C, citomegalovirus y por parásitos como toxoplasmosis. Además, existen otras cuya prevalencia no se determinó en este estudio, como las causadas por bacterias (tuberculosis), por hongos (meningitis criptocócica, histoplasmosis, neumonías por *Pneumocystis carinii*), otras virales (infección por herpes simplex, sarcoma de Kaposi) y otras parasitarias (criptosporidiosis). En los países de bajos recursos, es esencial el conocimiento acerca de las prevalencias y el espectro de las infecciones oportunistas en cada región, en los pacientes VIH-positivos con el fin de poder contar con mejores estrategias para el manejo clínico y para determinar las medidas preventivas apropiadas.

La hepatitis A es una enfermedad viral aguda. La transmisión es ruta fecal-oral. En personas que exhiben un defecto en los supresores de linfocitos T pueden desarrollar hepatitis autoinmune crónica cuando se expone al virus de la Hepatitis A (VHA) (5). El desarrollo de Hepatitis A en el paciente con VIH podría obligar a suspender el tratamiento anti retroviral (TAR) y producir una viremia más prolongada (6), además puede tener un impacto en el curso clínico de la enfermedad.

El virus de la Hepatitis B (VHB) y el virus de la Hepatitis C (VHC) están entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes VIH (7). El VHB y el VIH comparten rutas comunes de transmisión y ambos utilizan una enzima transcriptasa inversa en la replicación (8 - 10). El 9-10% de los pacientes con VIH de países industrializados portadores del antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg) (11 - 13).

Se estima que 2-4 millones tienen coinfección crónica por VHB y 4-5 millones tienen coinfección por VHC. Se ha descubierto que las personas infectadas por el VIH tienen aproximadamente seis veces más probabilidades de desarrollar una infección crónica por el VHB que sus contrapartes VIH negativas (14, 15).

La infección con el virus de la hepatitis C (HVC) y el VIH es común debido a las similitudes en las vías de transmisión (16). La coinfección por el VIH acelera la progresión de la enfermedad hepática del VHC a la cirrosis y aumenta la tasa de mortalidad (17).

Toxoplasma gondii es un parásito protozoario intracelular obligado que se presenta como una infección zoonótica distribuida en todo el mundo. La toxoplasmosis adquirida aguda generalmente es asintomática y leve en el huésped normal, pero puede ser fulminante y fatal en el huésped inmunocomprometido. Es la causa más frecuente de infección focal del sistema nervioso central que complica el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida) [18]. Además, causa infecciones oportunistas severas, que es una preocupación importante para la salud pública ya que da como resultado discapacidades físicas y psicológicas. En individuos inmunocompetentes, causa infecciones crónicas persistentes asintomáticas, pero en pacientes inmunosuprimidos, hay reactivación del parásito si los recuentos de CD4 caen

por debajo de 200 células / mm³. Las tasas de seroprevalencia son variables en diferentes áreas geográficas (19). En pacientes con VIH, más comúnmente toxoplasmosis es el resultado de la reactivación de la enfermedad latente, y es caracterizado por la diseminación sintomática de la latencia parásito, que comúnmente se manifiesta como encefalitis o un proceso neurológico focal (20). En los Estados Unidos, se desarrolla en 3 a 10 por ciento de los pacientes con Sida. En Europa y África, donde la seroprevalencia general del toxoplasma es más alta, se estima que la encefalitis toxoplásmica se desarrollará finalmente en el 25 al 50 por ciento de los pacientes con Sida (21).

Las infecciones por Citomegalovirus (CMV) son muy comunes en la población general. La enfermedad clínica por CMV, particularmente la neumonitis por CMV, tiene un gran impacto en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes inmunosuprimidos (22). La infección por Citomegalovirus oportunista potencialmente mortal es una complicación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida) que ocurre en el 7,4% o más de los pacientes con Sida (23). Pacientes infectados por VIH tienen un recuento de células CD4 por debajo de <100 Cel/mm³, lo que implica un alto riesgo de enfermedad por CMV (24).

El conocimiento del aporte de las pruebas diagnósticas que permiten realizar un diagnóstico acertado y temprano de las infecciones oportunistas que afectan a los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana es fundamental en el abordaje de esta población, lo cual puede repercutir en disminuir la morbilidad, costos y mortalidad asociada a oportunistas. El reconocimiento oportuno de la infección oportunista, así como su adecuado tratamiento está demostrado que mejora la calidad y sobre vida de las personas con VIH (25).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio epidemiológico descriptivo, retrospectivo, analítico de corte transversal. Se incluyeron 15.086 muestras de pacientes de todas las edades, con diagnóstico de VIH que fueron institucionalizados en el Programa Nacional de Control del VIH/SIDA/ITS (PRONASIDA) entre enero de 2010 y diciembre de 2016. Se realizaron estudios serológicos para detección de infecciones oportunistas (Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Toxoplasmosis y Citomegalovirus).

Laboratorio

Las pruebas serológicas incluyeron anticuerpos contra hepatitis A (HVA), el antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg), anticuerpo contra Hepatitis C (VHC), anticuerpos IgM contra Toxoplasmosis y anticuerpos IgM contra Citomegalovirus. La metodología utilizada fue Enzimoimmunoensayo de micropartículas (MEIA) utilizando el analizador automático AxSYM (Abbott Laboratories, Illinois, EE. UU.). Los resultados de las pruebas

se interpretaron y se informaron como positivos o negativos según las instrucciones del fabricante.

Análisis estadísticos

Los datos fueron recolectados e ingresados a una base de datos en una hoja de cálculo Excel 2007 y analizados usando el programa estadístico Stata11.0. Las variables cuantitativas se expresaron en medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 15086 muestras de personas con VIH en edades comprendidas entre 7 días a 88 años (Tabla 1), el 30% de ellos se encuentran en el grupo de edad de 30 a 39 años. En esta población 9581 corresponden al sexo masculino (63.5%) y 5505 al sexo femenino (36.5%), el 86% son mayores de 20 años. Se dividieron en 5 grupos según el tipo de población: personas recién diagnosticadas (33.1%), personas con VIH en tratamiento antiretroviral (TAR) (56%), embarazadas (0.6%), niños expuestos (5%) y niños en tratamiento (5.3%). En el año 2010 se procesaron 1319 muestras, y la mayor cantidad de muestras procesadas se registró en el año 2016.

Tabla 1: Distribución de la población según grupo de edades, sexo y tipo de población.
Paraguay. 2010-2016. N=15086

Variables	Categorías	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Grupo de Edades	0 a 1	126	127	162	36	102	124	154	831
		15.16	15.28	19.49	4.33	12.27	14.92	18.53	100
	2 a 4	12	18	21	7	25	21	10	114
		10.53	15.79	18.42	6.14	21.93	18.42	8.77	100
	5 a 9	59	43	78	17	54	39	26	316
		18.67	13.61	24.68	5.38	17.09	12.34	8.23	100
	10 a 19	81	92	130	62	133	136	158	792
		10.23	11.62	16.41	7.83	16.79	17.17	19.95	100
	20 a 29	363	522	822	347	536	585	818	3993
		9.09	13.07	20.59	8.69	13.42	14.65	20.49	100
	30 a 39	386	583	1134	335	495	587	987	4507
		8.56	12.94	25.16	7.43	10.98	13.02	21.90	100
	40 a 49	186	318	752	230	329	374	608	2797
		6.65	11.37	26.89	8.22	11.76	13.37	21.74	100
Sexo	50 a 59	82	121	260	111	159	195	344	1272
		6.45	9.51	20.44	8.73	12.50	15.33	27.04	100
	60 y más años	24	47	94	30	64	71	134	464
		5.17	10.13	20.26	6.47	13.79	15.30	28.88	100
	Total	1319	1871	3453	1175	1897	2132	3239	15086
	Masculino	768	1139	2107	738	1284	1388	2157	9581
		8.02	11.89	21.99	7.70	13.40	14.49	22.51	100
	Femenino	553	732	1344	437	613	744	1082	5505
		10.05	13.30	24.41	7.94	11.14	13.51	19.65	100
	Total	1321	1871	3451	1175	1897	2132	3239	15086
Tipo de población	Nuevo Dx VIH (*)	665	667	840	523	746	787	749	4977
		13.36	13.40	16.88	10.51	14.99	15.81	15.05	100
	Embarazada	31	39	19	0	1	1	6	97
		31.96	40.21	19.59	0.00	1.03	1.03	6.19	100
	Niño en tratamiento	112	92	144	45	149	130	133	805
		13.91	11.43	17.89	5.59	18.51	16.15	16.52	100
	Niño expuesto	102	115	153	34	92	115	142	753
		13.55	15.27	20.32	4.52	12.22	15.27	18.86	100
	Personas entratamiento o VIH	411	957	2296	573	909	1099	2209	8454
		4.86	11.32	27.16	6.78	10.75	13.00	26.13	100
	Total	1321	1870	3452	1175	1897	2132	3239	15086

(*) Nuevo Dx VIH (nuevos diagnosticados VIH)

La prevalencia global de infecciones oportunistas es de 6.8% (n=1032). La infección oportunista más frecuente fue la Hepatitis B (HBsAg) con 482 casos (Tabla 2), la segunda IO más importante fue Citomegalovirus encontrándose 279 casos, luego Toxoplasmosis y Hepatitis C con 135 y 134 casos respectivamente, y por último la Hepatitis A con 2 casos.

Tabla 2: Distribución de casos de infecciones oportunistas. 2010-2016. N=15086

IO	Total	Casos	%	SD	IC 95%
HVA	7206	2	0.03	0.0196	0.003-0.10
HBsAg	15068	482	3.19	0.1433	2.92-3.49
VC	14252	134	0.94	0.0808	0.79-1.11
Ac IgM Toxoplasmosis (*)	14020	135	0.96	0.0825	0.81-1.11
Ac IgM Citomegalovirus (**)	12585	279	2.22	0.1312	1.19-2.49

(*)Anticuerpos IgM contra Toxoplasmosis

(**) Anticuerpos IgM contra Citomegalovirus

Comparando la distribución de infecciones oportunistas por año (Figura 1) se observó que durante el año 2010 la infección oportunista más frecuente fue el Citomegalovirus, en el 2011 fue la hepatitis B y el citomegalovirus, durante el año 2012, 2014, 2015 y 2016 la IO predominante fue la hepatitis B, y en el año 2013 fue la hepatitis C. Se observa una disminución de casos de citomegalovirus, hepatitis C y toxoplasmosis a lo largo de los años de este estudio y un aumento de los casos de hepatitis B.

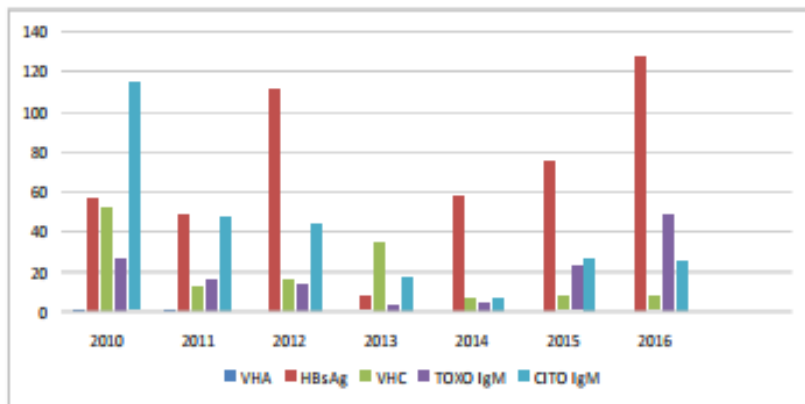


Figura 1. Distribución de infecciones oportunistas por año.2010-2016. n=1032

Analizando el total de infecciones oportunistas (n=1032) según el tipo de población, se observó que existe una alta prevalencia de Hepatitis B tanto en el grupo de personas con VIH (42%) como en el de los nuevos diagnosticados (55%). En el grupo de las embarazadas, la infección más frecuente fue el Citomegalovirus (67%). En el grupo de niños expuestos predominó la infección por Citomegalovirus (41%) y Toxoplasmosis (35%). Y por último en el grupo de niños en seguimiento se observó que Toxoplasmosis (40%) y Citomegalovirus (30%) fueron las infecciones oportunistas que se presentaron con mayor porcentaje (Figura 2).

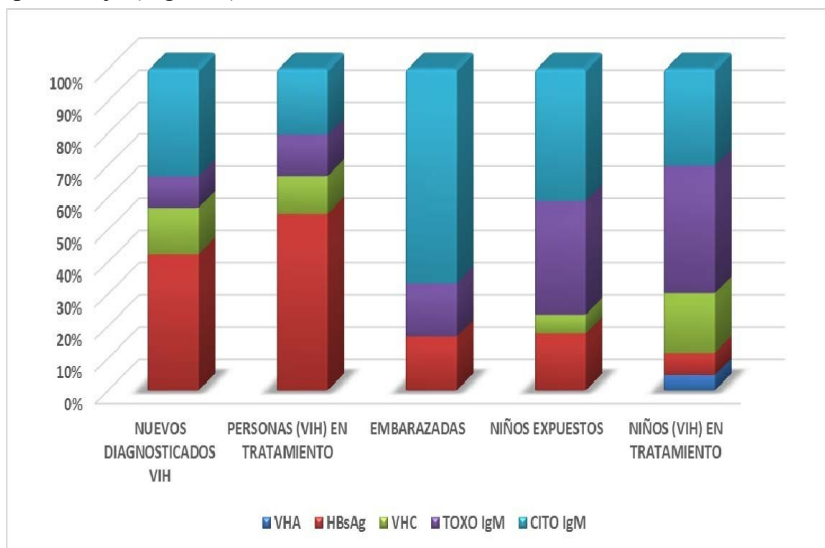


Figura 2. Frecuencia de infecciones oportunistas según población. 2010-2016. N=1032

La distribución de las infecciones oportunistas según los grupos de edades presentó que las infecciones causadas por el Virus de Hepatitis A afectó con mayor frecuencia a niños de entre 2 y 4 años. 172 casos de infecciones por Virus de Hepatitis B se encontraron en las edades comprendidas de entre 30 y 39 años. En cuanto a la Hepatitis C se registraron 37 casos en pacientes con edades entre 40 y 49 años. El grupo de edad de 20 a 29 años fue el que presentó anticuerpos IgM contra Toxoplasmosis y Citomegalovirus con 47 y 88 casos respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Infecciones oportunistas según grupo de edades. 2010-2016 (N=15086)

VHA				Edad	HBsAg			VHC		
(años)	Total	Casos	%		Total	Casos	%	Total	Casos	%
0 a 1	530	1	0.2	825	3	0.4	776	2	0.2	
2 a 4	78	1	1.3	114	2	1.7	110	2	1.8	
5 a 9	213	0	0.0	315	1	0.3	297	3	1.0	
10 a 19	463	0	0.0	792	14	1.8	752	5	0.7	
20 a 29	1854	0	0.0	3983	153	3.8	3744	34	1.0	
30 a 39	2070	0	0.0	4502	172	3.8	4279	36	0.8	
40 a 49	1244	0	0.0	2796	100	3.6	2656	37	1.4	
50 a 59	553	0	0.0	1270	27	2.1	1193	8	0.7	
>60	200	0	0.0	463	10	2.1	438	7	1.6	

Ac IgM Toxoplasmosis				Ac IgM Citomegalovirus			
Edad (años)	Total	Casos	%	Total	Casos	%	
0 a 1	765	8	1.0	693	16	2.3	
2 a 4	104	4	3.8	95	1	1.0	
5 a 9	289	2	0.7	262	2	0.8	
10 a 19	743	19	2.5	694	22	3.2	
20 a 29	3674	47	1.3	3345	88	2.6	
30 a 39	4220	25	0.6	3710	66	1.8	
40 a 49	2618	20	0.8	2308	49	2.1	
50 a 59	1163	8	0.7	1074	27	2.5	
>60	436	2	0.4	403	8	2.0	

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio proporcionan un perfil serológico de nuestra población clínica en los últimos 7 años. Para el individuo con infección por VIH y su médico, estos datos son críticos para optimizar la atención. El amplio espectro de infecciones oportunistas necesita un diagnóstico, manejo y tratamiento adecuado por el personal de salud para el mejoramiento de su calidad de vida. Los patógenos oportunistas pueden contribuir a la mortalidad, especialmente en países con asistencia sanitaria menos desarrollada y / o menos disponible.

En los Estados Unidos, la incidencia de infecciones oportunistas (IO) asociadas con el VIH ha disminuido drásticamente (26). Estas reducciones se deben, en parte, a las mejoras y la difusión de la profilaxis eficaz de las infecciones oportunistas, pero lo más importante es que se deben a la aparición de la terapia antirretroviral combinada. En Paraguay se observa el mismo suceso de disminución de las IO excepto de Hepatitis B que tuvo un aumento.

La infección por VIH/sida es un problema de salud mundial, y para un país de medianos ingresos como Paraguay es un problema de salud pública, de gran impacto económico. Las IO, al igual que la infección por VIH, son más frecuentes en hombres que en mujeres, similar a otros reportes (27, 30). En nuestro país, las edades de las personas con infecciones oportunistas se presentan en mayor frecuencia en el grupo de edad de 30 a 39 años, similar a lo que ocurre en Honduras, Venezuela y algunos países de Europa, donde varía entre los 33 a los 40 años (32, 33).

En Paraguay la IO más frecuente fue la Hepatitis B observándose un incremento de los casos a lo largo de este estudio, este resultado coincide con estudios realizados donde existe un aumento de la seroprevalencia de VHB, 41,5% en Argentina y 8,4% en Estados Unidos (7, 33) en personas con el VIH en los últimos años, sin embargo, en estos mismos trabajos, encontramos diferencias con los resultados en la frecuencia de coinfecciones de VHC y VIH, 58,5% y 35,4% para Argentina y Estados Unidos respectivamente, que en nuestro país no es elevada.

CONCLUSIÓN

Las estimaciones precisas de la prevalencia de las infecciones oportunistas son esenciales para la formulación de políticas basadas en la evidencia y la asignación de recursos, así como un impacto positivo en las estrategias generales de prevención y tratamiento.

Con el presente estudio se logró identificar que la prevalencia por la Hepatitis B fue la principal causa de infecciones oportunistas en los pacientes con VIH en Paraguay en los últimos 7 años, y esta cifra parece ir en aumento, luego siguen los pacientes infectados con Citomegalovirus, Toxoplasmosis y Hepatitis C. Por tanto, es necesario mejorar los programas integrales de atención en nuestro país y garantizar el acceso de los pacientes a la

terapia antirretroviral con el fin de disminuir las complicaciones y mejorar la calidad y la expectativa de vida de esta población.

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo fue apoyada por subvenciones de FOCEM-Mercosur (COF 03/11).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ONUSIDA. Hoja informativa. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. 2017. Disponible en: <http://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
2. World Health Organisation. Hepatitis B. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>
3. Eza D, Cerrillo G, Castro C, Ticona E, Morales D, Herrera P et al. Resultados post mórtem e infecciones oportunistas en pacientes VIH-positivos de un hospital público del Perú. Rev. perú. med. exp. salud publica. 2006;23(4):270-274. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342006000400007&lng=es
4. Nimri LF, Moura IN, Huang L. Et al. Genetic Diversity of Pneumocystis carinii f. sp hominis based on variations in nucleotide sequences of internal transcribed spacers of rRNA genes. J. Clin Microbiol. 2002;40:1146-51.
5. Czaja AJ. Understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis. American Journal of Gastroenterology. 2001;96:1224–1231. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03707.x
6. Ibieta MF, Ramos JT, González MI, Guillén S, Navarro M, Cilleruelo MJ. Prevalence of antibodies against hepatitis A and B in HIV-1-infected children and adolescents. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2009;27(8):449-452. doi: 10.1016/j.eimc.2008.12.009
7. Highleyman L. HIV/HBV and HIV/HCV coinfecting people with impaired liver function and inflammation have higher risk of non-AIDS death. Proceedings of

León ME, Kawabata A, Cabañas, López G, Samudio T. Infecciones Oportunistas en Personas con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Paraguay 2010-2016

the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI '10), San Francisco, California, USA; 2010.

8. Ranjbar R, Davari A, Izadi M, Jonaidi N, Alavian SM. HIV/HBV Co-Infections: Epidemiology, Natural History, and Treatment: A Review Article. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2011;13(12):855-862.
9. Devi KS, Singh NB, Singh HL, Singh YM. Coinfection by human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus in injecting drug users. *J Indian Med Assoc*. 2009;107(3):144, 146-7.
10. Luetkemeyer A. Hepatitis B and HIVcoinfection. Disponible en: <http://www.hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-03-04#S1X>
11. Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*. 2003;188:571–577.
12. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky JR, hair J, Visscher B, Munoz A, et al. Multicenter AIDS Cohort Study HIV-1, hepatitis B virus and risk of liver related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-1926.
13. Huy BV, Vernavong K, Văn Kính N. HBV and HCV Coinfection among HIV/AIDS Patients in the National Hospital of Tropical Diseases, Vietnam. *AIDS Research and Treatment*. 2014. doi:10.1155/2014/581021.
14. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS*. 2004;18:2039–2045. doi: 10.1097/00002030-200410210-00008
15. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co- infected patients. *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S65–S70. doi10.1016/j.jhep.2005.11.015
16. Soriano V, Puoti M, Bukowski M, et al. Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 recommendations from the HCV-HIV International Panel, *AIDS*, 2007;21:1073-89.

17. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cupelli L, Passe S, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS*. 2004;18(13): 18-25.
18. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:211-222.
19. Delgado Varela IC, Piña Loyola CN, García Borges A. Comportamiento de la infección toxoplásmica. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos. Medisur*. 2009;7(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v7n1/v7n1a576.pdf>
20. Luft BJ, Chua A. Central nervous system toxoplasmosis in HIV pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Curr Infect Dis Rep*. 2000;2:358. doi: <https://doi.org/10.1007/s11908-000-0016-x>
21. Robert-Gangneux, F., & Dardé, M.-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;25(2):264–296. doi: <http://doi.org/10.1128/CMR.05013-11>
22. Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol*. 2002;25(2):S1-12.
23. Jacobson MA, Mills J. Serious Cytomegalovirus Disease in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): Clinical Findings, Diagnosis, and Treatment. *Ann Intern Med*. 1988;108:585-594. doi: 10.7326/0003-4819-108-4-585
24. Steininger C, Puchhammer-Stöckl E, Popow-Kraupp T. Cytomegalovirus disease in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Journal of Clinical Virology*, 2006;37(1):1-9.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons, 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-8):1-52.

26. Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, Benson C, Pau A, Masur H; HIV-Associated Opportunistic Infections—Going, Going, But Not Gone: The Continued Need for Prevention and Treatment Guidelines, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 48, Issue 5, 1 March 2009, Pages 609–611. doi: <https://doi.org/10.1086/596756>
27. Yazdan Y, Chêne G, Losina E, Goldie SJ, Merchadou LD, Alfandari S, et al. Incidence of primary opportunistic infections in two human immunodeficiency virus-infected French clinical cohorts. *Int J Epidemiol*. 2001;30:864-71.
28. Franco C, Ferrer H, Sánchez L, Oletta JF. Infecciones oportunistas en individuos VIH (+) hospitalizados. Hospital Vargas de Caracas, 2005-2006. *CIMEL*. 2008; 13(2).
29. Lizarazo J, Castro F, de Arco M, Chaves O, Peña Y. Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz: Cúcuta, 1995-2005. *Infect*. 2006;10:226-31.
30. Cortes JA, Hidalgo P, Rey DL, Parra GA, Gutierrez IF. Tuberculosis en pacientes con infección por VIH en el Hospital Universitario de San Ignacio: 2002-2006. *Infect*. 2007;11:16-22.
31. Maurera ED, Reyes Y, Guerrero JM, Herde JD, Capriles AE, Díaz MS, et al. Epidemiología de la infección por HIV/SIDA en el Servicio de Medicina Interna III del Hospital Vargas de Caracas. *Med Interna (Caracas)*. 2011;27:137-143.
32. Callejas S. Estudio caso-control de los pacientes infectados por el VIH atendidos en urgencias. *Rev Soc. Española Medic. De Urgencias y Emergencias*. 2010; 22:259-63.
33. Laufer NL, Quarleri JF, Bouzas MB, Pérez HM, Salomón H, Cahn PE. Coinfecciones por HBV y HCV en pacientes HIV positivos en la “era HAART”: nuevos desafíos. *Medicina (B. Aires)*. 2007;67(1):82-91. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802007000100015&lng=es