



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

**ESTIMACIÓN DEL IMPACTO DE INICIO TARDÍO DE ARV EN HSH EN LA TRANSMISIÓN DE VIH
EN MÉXICO A TRAVÉS DE UN MODELO MATEMÁTICO**

TESIS

Que para optar por el grado de:

Doctora en Ciencias

Presenta:

YANINK NERIED CARO VEGA

Tutor Principal:

Dr. JUAN G. SIERRA MADERO

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

Miembros del Comité Tutor:

**Dr. CARLOS DEL RIO, Programa de Maestría y Doctorado
en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud**

**Dra. VIVIANE DIAS LIMA, Programa de Maestría y Doctorado
en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud**

Dr. MALAQUÍAS LÓPEZ CERVANTES, Facultad de Medicina, UNAM

México, D.F., Febrero 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Resumen	Pg. 4
1. Introducción	Pg. 6
2. Justificación	Pg. 9
3. Planteamiento del problema	Pg. 9
4. Objetivo General	Pg. 10
5. Metodología	Pg. 11
5.1 Modelo de infección y transmisibilidad del VIH	Pg. 11
5.2 Modelo matemático	Pg. 12
5.2.1. Supuestos del modelo	Pg. 13
5.2.2. Grupos de riesgo	Pg. 15
5.2.3. Fuerza de infección	Pg. 16
5.2.4. Validación del modelo	Pg. 18
5.3 Ajuste polinomial para estimar el tiempo desde la infección	Pg. 20
6. Escenarios de Análisis y cohortes disponibles	Pg. 21
7. Análisis estadístico	Pg. 23
7.1 Análisis de sensibilidad	Pg. 24
8. Resultados	Pg. 24
9. Discusión	Pg. 30
Referencias	Pg. 33
Anexo Programación simulación del escenario Actual en Berkeley Madonna	Pg. 38

Índice de Tablas y Figuras

Figura 1. Esquema del modelo de transmisibilidad de VIH	Pg. 11
Figura 2. Esquema del modelo de transmisión	Pg. 12
Tabla 1. Lista de parámetros del modelo de transmisión	Pg. 13
Tabla 2. Porcentaje de HSH por grupo de riesgo, prevalencia de VIH y número promedio de compañeros sexuales en el último mes	Pg. 16
Tabla 3. Parámetros usados en la estimación de fuerza de infección	Pg. 17
Tabla 4. Número de muertes en HSH infectados estimadas por el modelo en comparación a los reportes oficiales	Pg. 19
Figura 3. Estimación de declive de CD4 desde el momento de la seroconversión	Pg. 21
Tabla 5. Estimación de CD4 al diagnóstico y al inicio de tratamiento y tiempo transcurrido desde la seroconversión	Pg. 21
Tabla 6. Estimación del número de infecciones transmitidas en el primer año de simulación por grupo de transmisión y escenario	Pg. 24
Figura 4. Número de nuevas infecciones transmitidas por año por escenario	Pg. 26
Tabla 7. Número de infecciones acumuladas transmitidas en cada escenario a lo largo del tiempo	Pg. 26
Figura 5. Análisis de sensibilidad del número de infecciones transmitidas a HSH en el primer año para el escenario actual	Pg. 28
Figura 6. Cambio estimado en el número de infecciones acumuladas debido a cambios hipotéticos en la tasa de supresión virológica (60% o 90%) en cada escenario modelado sobre el tiempo	Pg. 29

Estimación del impacto de inicio tardío de ARV en HSH en la transmisión de VIH en México a través de un modelo matemático

Resumen

Se ha documentado que el tratamiento antirretroviral (ARV) además de beneficiar a los individuos infectados, se asocia con un menor riesgo de transmisibilidad. En México existe acceso universal a ARV desde el 2001, con beneficios indudables en los pacientes tratados, pero las tasas de mortalidad asociada a VIH no han cambiado significativamente en los últimos años. Posiblemente la frecuencia de diagnóstico tardío y debilidad en el enlace a la atención han ocasionado una alta prevalencia de iniciadores tardíos (IT) de ARV, especialmente Hombres que tienen sexo con hombres (HSH), provocando pobre impacto del tratamiento. No se ha estimado el tiempo promedio que tardan los HSH IT en iniciar ARV y su efecto en la transmisibilidad de la enfermedad. Conocer esta información permitiría respaldar la creación de políticas de detección, enlace a la atención y retención clínica que impacte de manera importante en el control de la epidemia y los costos que genera. El objetivo de nuestro trabajo es estimar el número de infecciones transmitidas por hombres que tienen sexo con hombres VIH+ (HSH-VIH⁺) que inicia tratamiento antirretroviral tardíamente ($CD4 < 200 \text{ cels/mm}^3$) desde el momento de su infección.

Construimos un modelo de transmisión de VIH para estimar el número de infecciones transmitidas por una cohorte de HSH VIH positiva IT, desde el momento estimado de su infección hasta el inicio de tratamiento antirretroviral, en un marco temporal de 20 años a partir del 2011. Estimaciones de la prevalencia de VIH, las conductas sexuales de riesgo y el porcentaje de seropositivos que desconocen su diagnóstico se obtuvieron de un estudio mexicano de seroprevalencia en HSH. Las cuentas de CD4 al diagnóstico e inicio de tratamiento antirretroviral fueron obtenidas de una cohorte mexicana de pacientes HSH-VIH⁺ y se usaron para estimar el tiempo desde inicio de la infección, extrapolando resultados de un estudio del declive de CD4 en una cohorte internacional de seroconvertidores recientes. Otros datos epidemiológicos como número de sujetos infectados por VIH, pacientes en tratamiento y suprimidos fueron estimados de reportes oficiales mexicanos y estimaciones de ONUSIDA. El escenario actual fue comparado con escenarios que simulan un incremento en el CD4 al

inicio de tratamiento a $350\text{cel}/\text{mm}^3$ y $500\text{cel}/\text{mm}^3$ respectivamente, además de un incremento en aplicación de pruebas de VIH que permitiría identificar 80% de los HSH-VIH⁺ no diagnosticados.

Estimamos un total de 14,239 nuevas infecciones por año transmitidas por la población de HSH en México, representando un 81% del total de nuevas infecciones en el país. En el escenario actual, un HSH tarda en promedio 7.4 años desde la infección e inicia tratamiento con una mediana de CD4 de $148\text{cel}/\text{mm}^3$ (RIC: 52-266). En este escenario, 68% de los HSH que viven con VIH no conocen su estatus y transmiten 78% del total de nuevas infecciones. Un escenario en el cual el CD4 de inicio de tratamiento incrementa hasta $350\text{cel}/\text{mm}^3$ reduce el tiempo desde infección a inicio de tratamiento a 2.8años. Iniciar con CD4 de $350\text{cel}/\text{mm}^3$ y un incremento en el diagnóstico que cubra 80% de los HSH no diagnosticados resulta en una reducción potencial de nuevas infecciones de 70% en los próximos 20 años. Si el inicio alcanza los $500\text{cel}/\text{mm}^3$ y la estrategia de prueba cubre 80% de los HSH no diagnosticados, la reducción sería de 75% en 20 años.

1. Introducción.

La epidemia de VIH en México es concentrada, y afecta principalmente a ciertos grupos de riesgo: Trabajadores de sexo comercial y hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con una prevalencia de 17%,¹ mientras que en la población general es de 0.24%.² Según Censida, con base en los informes recabados a partir de los reportes de casos en los centros de atención, el 53.5% del total de hombres adultos con SIDA son HSH así como el 44.5% del total de la población adulta con SIDA.³ Por otra parte, los casos nuevos de SIDA en HSH diagnosticados durante el 2010, corresponden a 64.07% de los casos diagnosticados en hombres y 50.2% del total de casos nuevos diagnosticados en la población de jóvenes entre 15 y 29 años.⁴ Para el grupo de adultos mayores de 30 años, los casos nuevos en HSH en el 2010, corresponden a 47% de los casos diagnosticados en hombres y 48.2% de casos en hombres y mujeres.⁵ Las mujeres conforman el 17.9% del total casos de SIDA acumulados al 2013 en México.⁶ Aunque al inicio de la epidemia en México, la transmisión sanguínea fue el principal mecanismo de transmisión en mujeres, actualmente como ocurre en el resto del mundo la gran mayoría, adquiere el VIH a través de relaciones sexuales con sus parejas masculinas⁷ que frecuentemente también practican sexo con otros hombres.⁸ En México existe acceso universal a tratamiento ARV desde el 2001,⁹ con beneficios indudables a quienes se tratan.¹⁰ Sin embargo, la tasa de mortalidad general asociada a infección por VIH ha disminuido menos de lo esperado entre el 2008 y el 2011.^{2,3} Además de la potencial heterogeneidad en la calidad de los servicios, una de las razones que pueden contribuir a esta falta de impacto de los ARV sobre la mortalidad en el país, es la gran frecuencia con que se hace diagnóstico tardío y la falta de enlaces entre centros de detección y atención, lo cual impide que el beneficio del tratamiento alcance toda su magnitud.¹¹⁻¹³

La consecuencia directa de la presentación tardía se refleja en un menor beneficio de la terapia antirretroviral al momento del inicio de tratamiento, en términos de morbilidad y mortalidad.¹⁴⁻¹⁶ Con el inicio tardío de ARV la recuperación inmune es insuficiente, la toxicidad del tratamiento es mayor y las complicaciones tempranas post inicio de ARV ocurren con más frecuencia.¹⁷ Ensayos clínicos han demostrado una mayor mortalidad en aquellos que inician tratamiento con cuentas de CD4 menores a 200cel/mm³ en comparación con aquellos que inician con CD4 en 350.^{16,18} Las guías al 2012 de tratamiento ARV en México recomiendan iniciar a partir de 350 células aunque guías internacionales se han movido recientemente hacia niveles de 500¹⁹ y se investiga actualmente si existe beneficio de hacerlo con más de 500.¹⁵

Además del beneficio directo que el tratamiento antirretroviral indudablemente produce a la persona que vive con VIH ahora se reconoce un papel del tratamiento hacia otras personas en la comunidad. La reducción en carga viral del VIH en plasma causada por el tratamiento antirretroviral también se asocia a reducción en la carga viral en secreciones genitales, lo cual reduce en forma sustancial el riesgo de transmisión. Estudios de cohorte y ensayos clínicos han demostrado un efecto benéfico del tratamiento antirretroviral en la reducción de la transmisión. Es por ello que actualmente el uso de ARV se considera una estrategia fundamental en la prevención del VIH transmitido por vía sexual.²⁰⁻²⁵ De hecho desde hace 20 años se usa la estrategia de antirretrovirales para prevención de la transmisión, cuando se demostró su utilidad en la prevención de la transmisión materno infantil.²⁶ Más recientemente se ha demostrado la efectividad del uso de antirretrovirales como microbicidas tópicos y de antirretrovirales sistémicos para prevención en personas no infectadas.^{21,23}

Además, estudios empleando modelos matemáticos estiman disminuciones importantes en la incidencia de VIH a través de estrategias de detección oportuna, incremento de cobertura e inicio de tratamiento inmediato.²⁷⁻²⁹ Se estiman reducciones de hasta 95% en la incidencia de VIH en los siguientes 10 años en Sudáfrica bajo la estrategia de detección universal e inicio inmediato de ARV^{28,29} y del 26% en las nuevas infecciones por VIH en un periodo de 30 años en Canadá, por un aumento en la cobertura de tratamiento ARV entre el 50 y el 75% de la actual.²⁹

La evidencia subraya además la necesidad de relacionar la estrategia de tratamiento a mayores coberturas de detección y tratamiento, así como de retención de los pacientes en tratamiento.^{25,30} Dada la creciente evidencia a favor del efecto benéfico de antirretrovirales como herramienta de prevención, debe considerarse que la falla en diagnóstico oportuno o diagnóstico tardío como ocurre en México se asocia a una pérdida aún más importante en el beneficio del tratamiento sobre transmisibilidad de la infección.

A pesar de la evidencia, de las recomendaciones y facilidades de acceso a las pruebas de diagnóstico y tratamiento, a nivel mundial se ha reportado un alto porcentaje de pacientes con inicio tardío de ARV, (pacientes con $CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$ y/o con enfermedad definitoria de SIDA).^{8-12,31} Desde hace más de una década, diversos estudios han intentado describir el fenómeno de diagnóstico y/o presentación tardía de los sujetos con infección por VIH, que se traduce en un inicio tardío de

ARV.^{30,32} Se han propuesto distintas definiciones para este fenómeno,^{32,33} y una gran variedad de estudios se han publicado describiendo factores asociados al inicio tardío de ARV,^{30,34} su respuesta al tratamiento,^{25,31,34} costos e impacto social.³⁵

En México, se han reportado prevalencias entre 43 y 79% de individuos iniciando ARV tardíamente.^{11,12,36} Estudios sobre los factores asociados al fenómeno de iniciación tardía de ARV, reportan mayor riesgo en hombres, personas de mayor edad, y menor educación,¹¹ la exposición con pares que presentan altos factores de riesgo y el deseo de no conocer y/o dar a conocer su estatus de seropositividad.³⁶

Sin embargo, no se ha estimado el tiempo promedio que tardan los HSH en diagnosticarse, acudir para su atención médica e iniciar tratamiento ARV, desde el momento de su infección. Tampoco se han estudiado las implicaciones de un retraso en el diagnóstico e inicio tardío de la atención. Se sabe que la población de HSH presenta frecuentes prácticas de riesgo,^{37,38} en particular en México,¹ y que son diagnosticados tardíamente,^{11,12,36} o que aun conociendo su diagnóstico se presentan tardíamente a recibir atención médica.^{11,12} Es muy probable que este fenómeno tenga implicaciones en una alta tasa de transmisibilidad de la infección y por tanto de costos en términos de salud pública. Un estudio con el objetivo de responder este tipo de cuestionamientos, generaría evidencia para favorecer programas de detección temprana de VIH, atención oportuna y retención adecuada en el sistema de salud en los HSH, además de intervenciones educativas que disminuyan las prácticas sexuales de riesgo; que eventualmente reducirían la incidencia de la infección en este grupo de riesgo y en consecuencia se lograría un importante efecto sobre la epidemia.

Dada la alta inversión de tiempo y dinero, que requeriría un estudio clínico de esta índole, una alternativa para estimar posibles resultados es el uso de modelos.³⁹ Gran diversidad de modelos de simulación de la epidemia han sido publicados.^{27,40} En particular, modelos de transmisión de la enfermedad han sido construidos para simular el estado de la epidemia en un periodo y lugar específicos; así como para estimar el efecto de determinadas intervenciones de prevención y atención en la incidencia y prevalencia de la enfermedad.^{22,41,42} Por ejemplo, en Sudáfrica, se estimó una disminución de menos de 1 caso por 1000 personas al cabo de 5 años de aplicación de un programa de detección e inicio inmediato de ARV;⁴¹ mientras que en Canadá, se reportó una posible

disminución de 73% en el número de casos positivos detectados si se aumentara de forma inmediata la cobertura del tratamiento en un 75% de los pacientes elegibles.⁴² Es importante notar que las estimaciones de estos modelos de transmisibilidad, coinciden en la dirección de los resultados de los estudios clínicos. Recientemente se demostró el impacto del tratamiento antirretroviral sobre la transmisibilidad del VIH en parejas serodiscordantes en un ensayo clínico en 1,763 parejas de 9 países.²² En este estudio, se reportó un 96% de disminución en la transmisibilidad en las parejas cuyo miembro seropositivo inició tratamiento inmediatamente vs las parejas que retrasaron su inicio de tratamiento independientemente de su condición de supresión de carga viral.²²

2. Justificación.

Aunque en México existen esfuerzos por incrementar la detección temprana de VIH y que el tratamiento ARV es gratuito, muchas personas se diagnostican tarde; o aún diagnosticadas, contactan tardíamente al sistema de salud para su atención.¹¹ Este retraso lleva a un inicio de tratamiento en etapas más avanzadas de la enfermedad, lo cual favorece los efectos adversos del mismo, compromete su eficacia e impacta en una menor calidad de vida y sobrevida. Así mismo, en personas con infección por VIH no tratada, el periodo de potencial transmisibilidad de la infección se ve incrementado, probablemente originando nuevas infecciones que aumentan a largo plazo la cantidad de casos nuevos y por tanto, los requerimientos de su atención y tratamiento.

Se sabe que el porcentaje de pacientes que se presentan tardíamente en México es alto^{11,36} y por las características de la epidemia, es más frecuente en hombres que tienen sexo con hombres,⁴³ sin embargo, no se ha estimado el tiempo promedio que tardan estos pacientes antes de iniciar su tratamiento ARV, la implicación de sus comportamientos sexuales de riesgo, la cantidad de las nuevas infecciones que podrían generar y su traducción en costos y mortalidad. Estimar las pérdidas en salud y el número de nuevos casos de VIH generados durante el tiempo previo al inicio de tratamiento ARV por los HSH; permitiría respaldar la necesidad de la creación de políticas de detección y enlace a la atención, que podrían incrementar los resultados en salud a un menor costo.

3. Planteamiento del problema.

Hay evidencia de que la prevalencia de iniciadores tardíos de ARV en HSH en México es alta.^{12,13,36} Esto se relaciona a peor pronóstico clínico, mayores costos de atención, mayor posibilidad de

transmisión de VIH antes de iniciar ARV y mayor mortalidad. Es importante identificar la magnitud de la transmisibilidad generada por los nuevos casos de VIH causados por iniciadores tardíos durante el tiempo en riesgo de transmisión.

4. Objetivo General.

Estimar el impacto del diagnóstico e inicio tardío de terapia antirretroviral en la transmisión de VIH entre hombres que tienen sexo con hombres en México desde el 2011 al 2030.

Objetivos específicos:

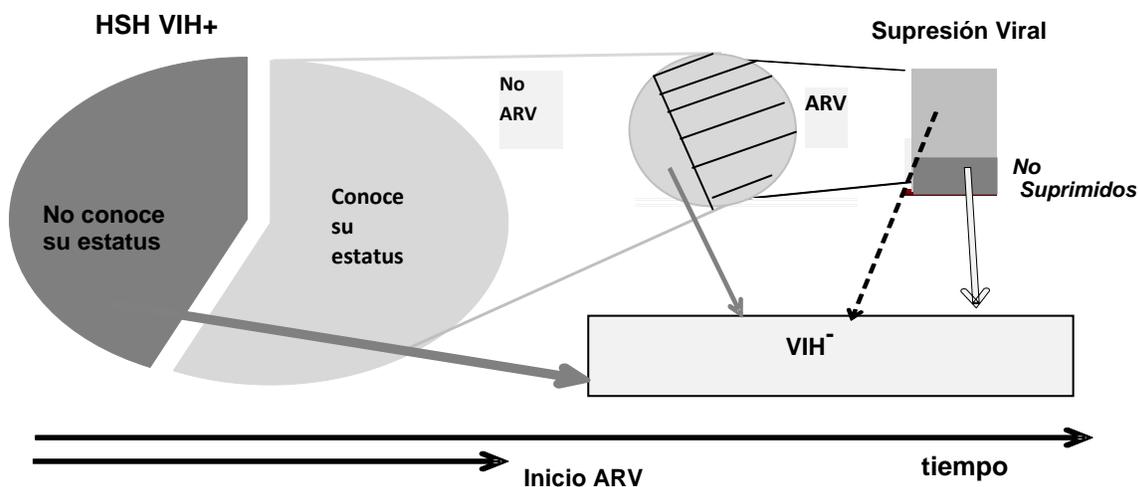
- Identificar la prevalencia de iniciación tardía de ARV en HSH en una cohorte de pacientes VIH positivos en México.
- Estimar el tiempo de duración promedio desde la infección al inicio de tratamiento ARV, tiempo en riesgo de transmisión; de una cohorte de HSH.
- Construir un modelo de transmisibilidad de la infección en una cohorte de HSH en México.
- Establecer grupos de HSH de acuerdo a su comportamiento sexual de riesgo y estimar probabilidades de transmisión de VIH en cada grupo en las cohortes disponibles.
- Estimar el número de nuevas infecciones generadas por una cohorte de HSH durante su tiempo en riesgo de transmisión.
- Comparar el número de infecciones transmitidas por una cohorte de HSH en cinco escenarios: el escenario actual que modela la prevalencia observada de HSH iniciadores tardíos de ARV, el tiempo promedio transcurrido entre la infección y el inicio de tratamiento y el porcentaje de diagnóstico de VIH en HSH. Dos escenarios de inicio oportuno que mantiene el nivel actual de diagnóstico y que corresponden a los lineamientos nacionales de inicio de tratamiento antirretroviral⁴⁴ y a las guías de la OMS.⁴⁵ En estos escenarios, el tiempo promedio entre infección e inicio de tratamiento se disminuye para lograr una mediana de inicio de CD4 de 350cel/mm³ y 500cel/mm³ respectivamente. Dos escenarios ideales, que corresponden al inicio de tratamiento con las cuentas de CD4 recomendadas en las guías anteriores y que incluye un incremento en el porcentaje de diagnóstico que permite detectar 80% de los HSH VIH positivos.
- Analizar los posibles sesgos ocasionados por la información existente en las cohortes disponibles y su capacidad de predicción del problema en México.

5. Metodología.

5.1 Modelo de infección y transmisibilidad del VIH.

Se construyó un modelo de transmisión de la infección por VIH de tipo determinístico con base en ecuaciones diferenciales. El modelo se usó para estimar el potencial de transmisibilidad de los pacientes durante el tiempo estimado transcurrido desde su infección. El esquema de la **Figura 1** resume los posibles contactos entre una población de sujetos VIH positivos y VIH negativos. Un individuo VIH positivo, puede conocer o no su seropositividad, si conoce su estatus puede estar o no en tratamiento ARV y a su vez, alcanzar o no supresión viral. En cada caso, la probabilidad de transmisión de la enfermedad a un individuo susceptible es diferente; y el tiempo es un factor que determina no sólo el progreso de la enfermedad sino el estatus del individuo positivo. Otros factores que influyen en la probabilidad de transmisión son las conductas sexuales de riesgo de los individuos: el número de parejas sexuales y de contactos sexuales por pareja, su uso de condón y el rol sexual que toma en la relación.

Figura 1. Esquema del modelo de transmisibilidad de VIH.

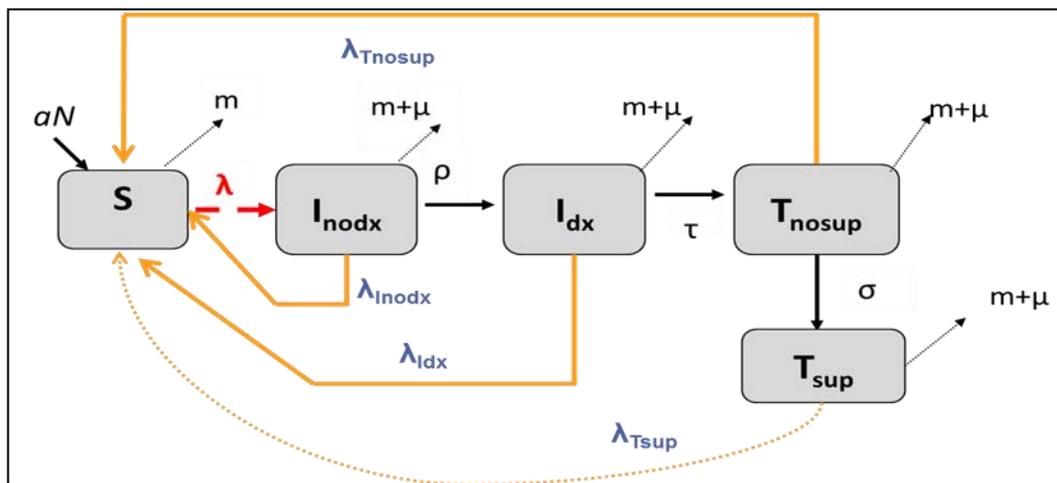


Nota: El círculo grande representa el grupo de HSH VIH⁺, una parte de ellos no conoce su estatus VIH⁺ y otra parte lo conoce. De quienes conocen su estatus, algunos no están en ARV y otros si, de los que están en tratamiento ARV, algunos logran supresión viral y otros no. Un HSH-VIH⁺ de cualquiera de estos grupos puede transmitir el VIH al grupo de HSH-VIH⁻, representado por el rectángulo blanco. Las flechas hacia el rectángulo representan la transmisibilidad del VIH de un HSH-VIH⁺ que no conoce su estatus, lo conoce pero no está en ARV, está en ARV sin supresión, o en ARV y suprimido.

5.2 Modelo matemático.

El modelo que proponemos para mostrar la evolución de la epidemia de VIH en la población HSH consta de una serie de ecuaciones diferenciales que representan el tránsito de los individuos a través de cinco momentos clave del inicio de la infección, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. El modelo simula mes a mes la cantidad de individuos HSH que se encuentran en cada una de las cinco etapas de la infección y atención clínica. La primera etapa incluye al grupo susceptible S , la segunda, I_{nodx} representa la población infectada que desconoce su seropositividad, I_{dx} es la población infectada que conoce su estatus pero no ha iniciado tratamiento antirretroviral, T_{nosup} corresponde a la población en tratamiento que no ha logrado supresión viral y T_{sup} agrupa la población en tratamiento que logra supresión viral. Un esquema del modelo se muestra en la **Figura 2** y el conjunto de ecuaciones diferenciales que lo soporta se lista posteriormente. Los parámetros involucrados en la estimación de fuerzas de infección que definen la transición entre estados se encuentran en la **Tabla 1**.

Figura 2. Esquema del modelo de transmisión



El Sistema de ecuaciones diferenciales que modelan los cambios en la población de susceptibles e infectados se lista abajo (S1). El sistema fue programado y resuelto en Berkeley Madonna versión 8.3.18 con el método de integración Runge-Kutta 4 en un horizonte temporal de 20 años a partir del 2011. El resultado principal del modelo es el número mensual de nuevas infecciones en HSH transmitidas por los HSH infectados en cada una de las cinco etapas de infección y atención clínica mencionadas previamente. Los resultados del modelo fueron validados estimando el número de

muerres por año en comparación a los resultados de mortalidad en HSH reportados por fuentes oficiales.

$$\frac{dS}{dt} = \alpha * N - S * (\lambda_{Inodx} - \lambda_{Idx} - \lambda_{Tnosup} - \lambda_{Tsup} - m) \quad (S1)$$

$$\frac{dI_{nodx}}{dt} = S * (\lambda_{Inodx} + \lambda_{Idx} + \lambda_{Tnosup} + \lambda_{Tsup}) - I_{nodx} * (\rho + m + \mu)$$

$$\frac{dI_{dx}}{dt} = \rho * I_{nodx} - I_{dx}(\tau + m + \mu)$$

$$\frac{dT_{nosup}}{dt} = \tau * I_{dx} - T_{nosup}(\sigma + m + \mu)$$

$$\frac{dT_{sup}}{dt} = \sigma * T_{nosup} - T_{sup}(m + \mu)$$

5.2.1 Supuestos del Modelo:

- Existe una población de HSH en el tiempo cero de simulación (2011), que cambia de acuerdo a una tasa mensual constante α de ingreso al grupo susceptible (corresponde a los HSH que inician actividad sexual) y a una tasa mensual de muerte no relacionada a SIDA.
- Un individuo que inicia tratamiento y alcanza un nivel indetectable se mantiene en ese estado si el tratamiento no es interrumpido.
- El nivel de supresión viral reportado se basa en los datos oficiales mexicanos y considera que las personas que interrumpieron su tratamiento no suprimen.
- La probabilidad de transmisión por contacto sexual entre un individuo infectado y uno susceptible depende de la conducta de riesgo (número de contactos sexuales por compañero, número de compañeros sexuales al mes, rol sexual y uso de condón); de la toma de tratamiento y del estatus de supresión viral del individuo infectado.
- Ignoramos el efecto de tratamiento antirretroviral en la conducta sexual de riesgo.

Tabla 1. Lista de parámetros del modelo de transmisión

Parámetro	Descripción	Valor	Detalles de la estimación y fuente
α	Tasa mensual de	0.0411	Mediana de inicio de actividad sexual 17 años, estimada en estudio de seroprevalencia.

	reclutamiento en el grupo de susceptibles		Distribución de hombres edades INEGI 2011 ⁴⁶ y estimación de 6% de HSH. ³⁸
N_0	Población total de hombres entre 15 y 54 años al inicio del 2011	30,960,084	Tomado de las tablas de población de INEGI. ⁴⁶
S_0	Número de HSH susceptible en el 2011	1,688,600	6% del total de hombres menos HSH infectados. ³⁸
λ_{Inodx} λ_{Idx} λ_{Tnosup} λ_{Tsup}	Fuerza de infección para cada grupo de transmisión potencial.	Estimado cada mes por el programa	Ver la sección 5.2.3 Estimación de la fuerza de infección.
m	Tasa mensual de mortalidad debida a otras causas	0.00029	Tasa cruda de mortalidad al mes en hombres entre 15-55 años de edad. ⁴⁷
$Inodx_0$	Número de HSH infectado que desconoce su diagnóstico	114,924	68% de los HSH infectados desconoce su estatus. Estimado de la base de datos del estudio de seroprevalencia en México. ¹
ρ	Tasa mensual de diagnostico	0.09	1/tiempo en meses desde la infección al diagnóstico con una cuenta de CD4 de 209 cels/mm ³ , la mediana de CD4 al diagnóstico estimada en la cohorte de HSH (Ver Tabla 5).
μ	Tasa mensual de mortalidad	0.0027	En 2011 murieron 3,189 HSH y se habían estimado 97,473 HSH-VIH ⁺ . (Los reportes oficiales de

	en individuos VIH+		muerte por VIH no son necesariamente atribuidas a SIDA)
Idx_0	Número de HSH VIH + diagnosticados en 2011	54,082	82% de los hombres diagnosticados elegibles están bajo tratamiento. ¹
τ	Tasa mensual de inicio de tratamiento	0.1439	1/tiempo en meses, entre un diagnóstico positivo y el inicio de tratamiento. Estimado de la cohorte (Tabla 5).
T_{nosup0}	Número de HSH tratados y no suprimidos	12,861	70,219 individuos mayores de 15 están en tratamiento y 78% de ellos son hombres, ² por tanto 44,347 HSH están bajo tratamiento y 71% de ellos se encuentran en supresión virológica (Carga viral <400copias/ml). ⁴⁸
σ	Tasa mensual de supresión viral	0.04	71% de los individuos tratados alcanzan supresión viral 6 meses después de iniciar tratamiento. ⁴⁸
T_{sup0}	Número de HSH tratado con supresión viral.	31,486	71% de los individuos en tratamiento están suprimidos. ⁴⁸

Nota: El subíndice cero se refiere a los valores de los parámetros en las condiciones iniciales. El número total de HSH-VIH⁺ de acuerdo a los reportes oficiales es 105,984 (54,082 diagnosticados, 44,347 en tratamiento y 31,486 suprimidos). De acuerdo a nuestras estimaciones, el número real debería ser 169,005 HSH distribuidos así 114,924 no diagnosticados (68% de los HSH-VIH⁺), 54,082 diagnosticados y 44,347 en tratamiento, de los cuales 31,486 están suprimidos.

5.2.2 Grupos de Riesgo:

Arbitrariamente definimos tres grupos de riesgo sexual con el objeto de capturar las diferencias en prevalencia de VIH observadas en el estudio de seroprevalencia en México. Usando la información de las características de comportamiento sexual en las últimas tres relaciones sexuales anales reportadas en la base de datos del estudio, definimos: El grupo de riesgo muy alto, que incluyó los HSH que reportaron no haber usado nunca condón en las últimas tres relaciones sexuales y tener más de 6 compañeros sexuales en el último mes. El grupo de bajo riesgo, que reportó rol sexual insertivo en

sus últimos tres encuentros sexuales, no más de un compañero sexual en el último mes y haber usado siempre condón.¹ El grupo de alto riesgo incluyó a los HSH que no fueron clasificados en ninguno de los grupos anteriores. El porcentaje de individuos en cada grupo de riesgo estimado en la base, su prevalencia de VIH y número de compañeros sexuales al mes se muestran en la (Tabla 2).

Tabla 2. Porcentaje de HSH por grupo de riesgo, prevalencia de VIH y número promedio de compañeros sexuales en el último mes.

Grupo de riesgo	% de HSH	Prevalencia de VIH	Número promedio de compañeros sexuales (DE)
Muy alto	0.006	0.28	15.2 (19.7)
Alto	0.064	0.17	2.5 (5.8)
Bajo	0.93	0.12	0.65 (0.47)

Nota: Porcentajes estimados directamente de la base de datos del estudio de seroprevalencia.¹

5.2.3. Fuerza de infección:

Es la tasa a la cual un individuo susceptible se infecta por unidad de tiempo. Para el modelo, la tasa mensual de infección fue estimada para cada etapa o grupo de interés (Diagnosticado, no diagnosticado, tratado sin supresión, tratado en supresión). El cálculo incluye la prevalencia de VIH en el grupo y la probabilidad de transmisión por compañero sexual considerando la interacción entre los tres grupos sexuales de riesgo. Los valores de los parámetros empleados en el cálculo de la fuerza de infección para cada etapa se muestran en la **Tabla 3**.

Las siguientes ecuaciones representan la estimación de la fuerza de infección

$$\lambda_G = \theta_G * \beta_p \quad (1)$$

θ_G es la prevalencia de VIH en el grupo G (susceptibles, no diagnosticados, diagnosticados, tratados no suprimidos y tratados suprimidos)

β_p es la probabilidad de transmisión por compañero sexual, ponderado por grupo de riesgo sexual (Muy alto riesgo, Riesgo alto y Bajo riesgo). Usamos una función binomial, como se muestra en la

ecuación (2), donde n_s es el número de contactos sexuales por compañero en cada grupo de riesgo sexual, p_s es el número de compañeros sexuales por mes en cada grupo de riesgo y β_a es la probabilidad de transmisión por contacto sexual, estimada en la ecuación (3).

$$\beta_p = \sum_s p_s * [1 - (1 - \beta_a)^{n_s}]^{p_s} \quad (2)$$

$$\beta_a = (1 - c * e) * [r * \rho + (1 - r) * \iota] \quad (3)$$

Tabla 3. Parámetros usados en la estimación de fuerza de infección.

Parámetro	Descripción	Estimación y valor
n	Número de compañeros sexuales al mes de un HSH por grupo de riesgo	15.2 muy alto riesgo 2.5 alto riesgo 0.65 bajo riesgo Estimado de la base de datos de la encuesta de seroprevalencia. ¹
c	Número de contactos sexuales por pareja al mes por grupo de riesgo	2.87 muy alto riesgo 1 alto riesgo 1 bajo riesgo Estimado de la base de datos de la encuesta de seroprevalencia. ¹
p	Proporción de actos sexuales con uso de condón	0.73 Estimado de la base de datos de la encuesta de seroprevalencia. ¹
e	eficacia del condón	0.84 de los individuos que siempre usaron condón no reportaron problemas de rotura o deslizamiento. ⁴⁹
r	Probabilidad de tener sexo receptivo	0.64 incluye individuos que reportaron ambos roles (insertivo y receptivo). Estimado de la base de datos de la encuesta de seroprevalencia. ¹

ρ	Probabilidad de transmisión de VIH a través de sexo receptivo	de 0.0143 (0.0048-0.0285). Tomado de Jin F Fau, AIDS 2010. ⁵⁰
1-r	Probabilidad de tener sexo insertivo	0.36 de los individuos reportaron únicamente sexo anal insertivo en su última relación sexual anal. Estimado de la base de datos de la encuesta de seroprevalencia. ¹
ι	Probabilidad de transmisión de VIH a través de sexo insertivo	0.0062(0.007-0.0168). Tomado de Jin F Fau, AIDS 2010. ⁵⁰

5.2.4 Validación del modelo:

Con el propósito de verificar el funcionamiento del modelo para representar adecuadamente la epidemia de VIH en México, realizamos un proceso de validación interna del mismo comparando el número de infecciones estimadas en el escenario actual durante el primer año con el reporte oficial de las mismas. Posteriormente efectuamos un proceso de validación externa estimando el número de muertes en HSH infectados en México en un periodo de 10 años a partir del año 2000 en el escenario actual. La validación externa de un modelo compara sus resultados contra la mejor evidencia real disponible⁵¹ y dado que en México sólo se cuenta con el reporte de casos de SIDA y no de casos nuevos de VIH, decidimos emplear los datos oficiales de mortalidad por VIH y ajustar la comparación por un posible subreporte en la información.

Doce mil nuevos casos fueron reportados durante el 2012⁶, 73.6% de los casos de VIH suceden en hombres de acuerdo al mismo reporte, y de ellos suponiendo 80% de HSH, habría 5299 casos en HSH en el primer año de la simulación. Ajustando por 68% de sub-diagnostico, el número real de nuevos casos en HSH debería ser 16,560 que es 14% mayor al número estimado por el modelo (14,239).

El número de hombres de 15 a 54 años para el año 2000 y el número de personas con VIH estimadas para ese año, fueron tomados de reportes oficiales. Suponiendo un comportamiento similar de la epidemia al actual, se estimaron las muertes debidas a VIH durante 10 años. Reportes oficiales estimaron 30,830 muertes en hombres por VIH entre los 15 y 64 años de edad en el periodo 2003-2010,⁵² si suponemos que 80% de los hombres son HSH, de acuerdo a la frecuencia observada en la cohorte de nutrición,¹¹ entonces 24,464 muertes ocurrieron en HSH en ese periodo. Nuestro modelo estimó 30,691 muertes. Si suponemos las mismas características de progresión de la enfermedad que usamos para el año 2011 y una posible subestimación del 25% in los reportes oficiales, podremos considerar que los datos son consistentes. Los resultados de las estimaciones por año se muestran en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Número de muertes en HSH infectados estimadas por el modelo en comparación a los reportes oficiales.

Número de muertes		
Año	Modelo	Reporte
2003	3708	3669
2004	3777	3765
2005	3827	3708
2006	3860	3925
2007	3880	3975
2008	3887	4076
2009	3883	3928
2010	3869	3784

Nota: Las condiciones iniciales del modelo para el año 2000 son: $N_0=25,557,395^{46}$; $S_0=1,432,171^{53}$, $I_{nox_0}= 62,032^{54}$; $I_{dx_0}= 29,191^{54}$; $T_{sup_0}=7,136^{55}$; $T_{nosup_0}=2,914^{55}$

5.3 Ajuste polinomial para estimar el tiempo desde la infección.

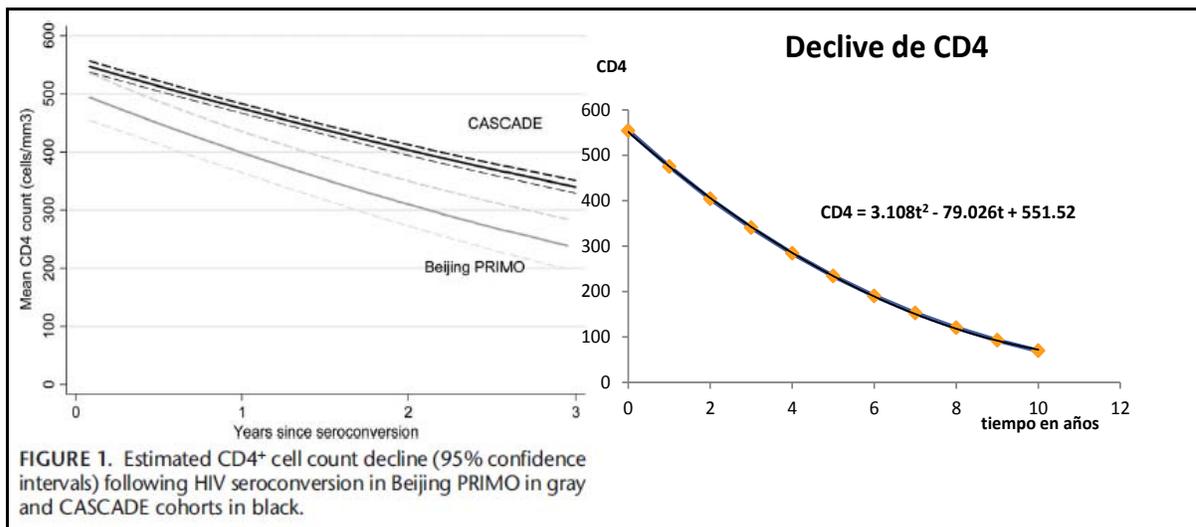
El tiempo desde la infección hasta el inicio del tratamiento es una variable primordial en el modelo, considerando que un efecto importante del tratamiento es la disminución de la transmisibilidad de la infección.^{38,39,56} Existen pocos estudios con el objetivo de estimar el tiempo transcurrido desde la infección hasta el momento del diagnóstico. Recientemente se publicó un estudio que propone un modelo para estimar el reporte de nuevos diagnósticos de VIH en el periodo 2004-2007 en Francia.⁵⁷ El modelo emplea técnicas de back-calculation e información sobre la fecha de diagnóstico, demográfica: sexo, nacionalidad, categoría de exposición y del estatus clínico de la enfermedad; registradas en los 28,175 nuevos diagnósticos reportados al sistema de vigilancia epidemiológica en Francia.

El modelo propuesto para Francia parte de la información disponible de nuevos casos diagnosticados y dadas las fallas de reporte de casos de VIH en México, que incluyen falta de descripción de la enfermedad al momento del diagnóstico, decidimos emplear un ajuste polinomial basado en los resultados de un estudio de declive de CD4 en una cohorte de recientes seroconvertidores.⁵⁸

Usando el estudio de Huang, 2012,⁵⁸ el cual reporta los cambios en cuentas de CD4 en una cohorte de seroconvertidores recientes, ajustamos un polinomio para estimar el tiempo transcurrido desde el momento estimado de seroconversión hasta el diagnóstico e inicio de tratamiento ARV. Las cuentas de CD4 al diagnóstico y al inicio fueron estimadas de la información de la población HSH de la cohorte de la clínica de nutrición. El polinomio ajustado a los valores iniciales de CD4 y su cambio en el tiempo proporcionados por Huang se muestra en la **Figura 3**. El polinomio (1) describe el cambio en el tiempo de las cuentas de CD4 desde el momento de la seroconversión.

$$CD4 = 3.108t^2 - 79.026t + 551.52 \quad (1)$$

Figura 3. Estimación de declive de CD4 desde el momento de la seroconversión



Para estimar el tiempo transcurrido desde la infección hasta alcanzar un valor $CD4_0$ de una distribución conocida de CD4, basta con sustituir el valor de CD4 y despejar t , el tiempo transcurrido en años desde el momento de la infección. Los resultados de su aplicación para la estimación del tiempo transcurrido desde la infección a diferentes momentos de la atención clínica en la población de HSH en México se observan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Estimación de CD4 al diagnóstico y al inicio de tratamiento y tiempo transcurrido desde la seroconversión

Momento de la infección	Mediana de CD4	tiempo estimado (años)
Diagnóstico VIH	209 (69 - 371)	3.43 (1.33 - 6.53)
Inicio de tratamiento ARV	148 (52- 266)	7.07 (4.36 – 11.76)
Inicio ARV con CD4 350	350	2.87
Inicio ARV con CD4 500	500	0.67

6. Escenarios de Análisis y cohortes disponibles.

Modelamos cinco escenarios de acuerdo al valor de CD4 al inicio de tratamiento y el porcentaje de HSH-VIH+ que conocen su diagnóstico:

- Escenario Actual: 32% de los HSH VIH positivos conocen su diagnóstico y el inicio de tratamiento ARV ocurre con una mediana de CD4 de 148cel/mm³ (RIC: 52-266).
- Escenario de inicio temprano de acuerdo a las Guías Mexicanas: Se conserva el porcentaje de diagnóstico de 32% pero se inicia tratamiento de acuerdo a lo recomendado en las guías Mexicanas⁴⁴, esto es con una mediana de CD4 de 350cel/mm³.
- Escenario de inicio temprano de acuerdo a las Guías de la OMS: Se conserva el porcentaje de diagnóstico de 32% pero se inicia tratamiento de acuerdo a los lineamientos de la OMS⁴⁵ esto es con una mediana de CD4 de 500cel/mm³.
- Escenario de inicio temprano de acuerdo a las Guías Mexicanas e incremento en el diagnóstico: Se incrementa el porcentaje de diagnóstico a 80% de la población HSH-VIH+ y se inicia tratamiento de manera oportuna de acuerdo a las guías de tratamiento mexicanas. Mediana de 350cel/mm³.
- Escenario de inicio temprano de acuerdo a las Guías de la OMS e incremento en el diagnóstico: Se incrementa el porcentaje de diagnóstico a 80% de la población HSH-VIH+ y se inicia tratamiento de manera temprana de acuerdo a la recomendación de las guías de la OMS. Para el modelo simularemos una mediana de CD4 de 500cel/mm³.

Los escenarios de reducción en la prevalencia de presentación tardía, comparten algunos supuestos implícitos al modelo y que deberían garantizarse en intervenciones de atención dirigidas a HSH. Suponemos que todos los HSH infectados son correctamente diagnosticados, el porcentaje de verdaderos positivos es del 100% y el de verdaderos negativos del 0%. La actividad sexual y las prácticas de riesgo se mantienen constantes, independientemente del tratamiento antirretroviral y una posible intervención sólo afectaría la preocupación de los individuos por diagnosticarse e iniciar su atención oportunamente.

Se utilizó la información de la cohorte retrospectiva de pacientes HSH VIH positivos de la clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, de la Ciudad de México. La cohorte incluye variables demográficas y clínicas de los pacientes desde el momento en que se diagnostican, su historial de cuentas de CD4 y carga viral, además de la descripción de tratamiento ARV y progresión de la enfermedad. La cohorte consta de 2,262 pacientes, atendidos en la clínica entre el 2001 y el 2010 de los cuales 86% son HSH.

Para estimar comportamientos sexuales de riesgo y probabilidades de transmisión, contamos con los resultados de una encuesta de seroprevalencia de VIH en HSH representativa a nivel nacional que se realizó en 2011. La información corresponde a una muestra de 8,344 HSH, realizada como parte del proyecto Diagnóstico situacional, mapeo de sitios de encuentro y evaluación de impacto de las estrategias de prevención de VIH/SIDA en México.¹ La base conformada por los resultados de la encuesta del INSP incluye información sobre los resultados de la prueba de VIH, el reporte de las tres últimas relaciones sexuales anales respecto al uso de condón, rol sexual, uso de drogas y alcohol, tiempo transcurrido desde la relación previa; conducta de prueba de VIH, conocimiento de su estatus de VIH y reporte de toma de tratamiento ARV, además de información sociodemográfica: edad, nivel socioeconómico, entre otros.

Criterios de inclusión y variables de interés:

Se incluyeron en el análisis los datos de pacientes HSH, que no reportaron tratamiento previo al ingreso, ingresaron a la atención clínica a partir del 2001 y tienen información de fecha de diagnóstico y fecha de inicio de tratamiento. Se asociaron cuentas de CD4 al diagnóstico y al inicio de tratamiento, como las ocurridas en un rango de entre 30 días antes y 7 días después al evento de interés. Las distribuciones de las variables de comportamiento sexual de riesgo fueron estimadas de la base de datos del estudio de seroprevalencia en México; y se incluyeron las respuestas de todos los participantes.

7. Análisis estadístico.

Se estimó la mediana de CD4 al diagnóstico y al inicio de tratamiento de la cohorte de pacientes de VIH de la clínica de Nutrición y empleando el ajuste polinomial se estimó el tiempo transcurrido desde el momento de la infección. Las variables correspondientes a número de HSH susceptibles, infectados no diagnosticados, con infección conocida, en tratamiento y suprimidos, se obtuvieron de los reportes oficiales de CENSIDA en el año 2011. Se hizo una revisión de literatura para identificar los parámetros necesarios para alimentar el modelo que no estaban disponibles en las cohortes mexicanas. Los resultados obtenidos en la revisión, permitieron además de identificar valores puntuales, definir posibles rangos de valores de los parámetros a evaluar en los análisis de sensibilidad.

7.1 Análisis de sensibilidad.

Realizamos análisis de sensibilidad univariados sobre los siguientes parámetros: Porcentaje de uso de condón, número de compañeros sexuales por mes en cada grupo de riesgo, número de contactos sexuales por compañero sexual por mes, tasa de transmisión de VIH por rol sexual (insertivo/receptivo) y tasa de supresión viral sobre individuos en tratamiento. El rango de valores de variación de los parámetros fue establecido de acuerdo a la información disponible en la literatura o de nuestras estimaciones. Los rangos empleados por variable aparecen listados en la nota de la **Figura 5**. Realizamos un análisis de sensibilidad adicional sobre la tasa de supresión, suponiendo un logro de 60 y 90% de supresión al primer año de simulación en todos los escenarios.

8. Resultados.

En el escenario actual, un individuo HSH tarda en promedio 7.4 años desde la infección hasta iniciar tratamiento ARV, lo cual ocurre cuando su mediana de CD4 es de 148cels/mm³ (RIC: 52-266). En este escenario, 68% de los HSH viviendo con VIH no conoce su diagnóstico y transmiten 78% del total de nuevas infecciones en el primer año de simulación. El número total de infecciones transmitidas a otros HSH en el primer año en el escenario actual es 14,239. De estas, 11,198 infecciones fueron generadas por el grupo de no diagnosticados; 1,587 por el grupo diagnosticado sin tratamiento, 1,421 a tratados no suprimidos y 32 al grupo de HSH tratado y suprimido. En un escenario de inicio temprano de acuerdo a las guías mexicanas, el total de infecciones en el primer año es 14,159 y el tiempo promedio desde la infección al inicio de tratamiento es 2.8 años. En el escenario de inicio temprano de acuerdo a las guías de la OMS es 14,013 e implica un tiempo promedio de 0.67 años al inicio de tratamiento. En los escenarios que incluyen diagnóstico de 80% de los HSH-VIH+, las infecciones estimadas para el primer año serían 13,933 y 13,546 para inicio de tratamiento con cuentas de 350 y 500cels/mm³ respectivamente (**Tabla 6**).

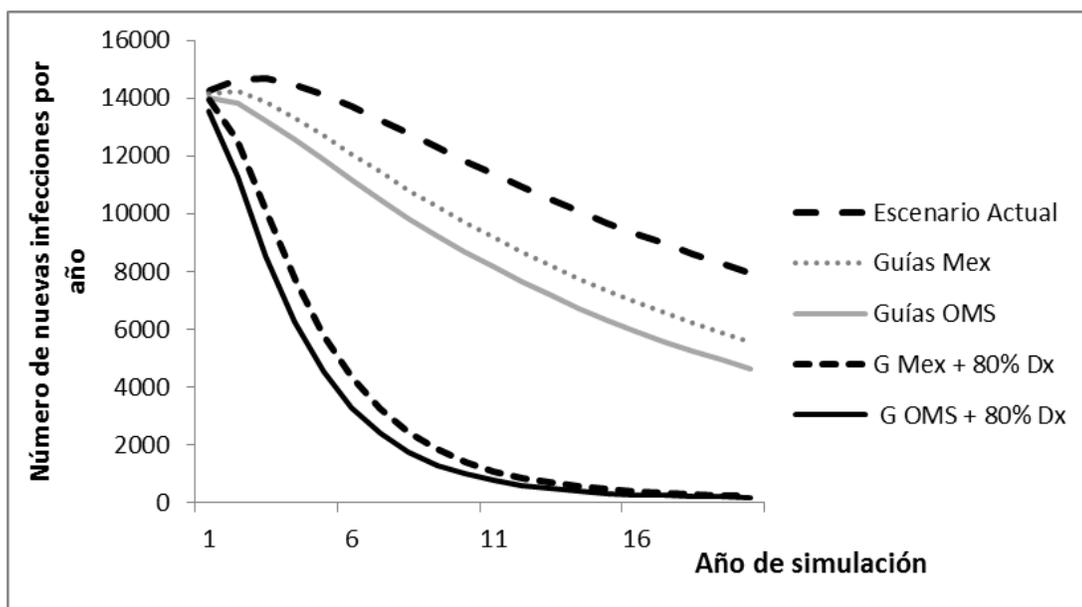
Tabla 6. Estimación del número de infecciones transmitidas en el primer año de simulación por grupo de transmisión y escenario.

Escenario Simulado					
Grupo de Transmisión	Escenario	Guías Mexicanas	Guías OMS	Guías Mexicanas e incremento en el diagnóstico a 80%	Guías OMS e incremento en el diagnóstico a 80%
	Actual				

Infected not diagnosed	11,198	11,196	11,192	7,278	7,269
Infected diagnosed	1,587	1,088	350	3,309	1,143
Treated not suppressed	1,421	1,842	2,437	3,312	5,096
Treated suppressed	32	33	34	35	39
Total HSH	14,239	14,519	14,013	13,933	13,546

La tendencia en el cambio del número de nuevas infecciones transmitidas en los cinco escenarios durante los 20 años de simulación se muestra en la **Figura 4**. En estas proyecciones, los escenarios de inicio temprano sin incremento en la proporción de HSH diagnosticados resultó en una disminución del número de infecciones de 0.5% en el primer año, 5.3% en el quinto año, 9.9% en el décimo año y 16% en el vigésimo año si el inicio de tratamiento ocurriera de acuerdo a las guías mexicanas. Si el tratamiento iniciara de acuerdo a las guías de la OMS, las infecciones transmitidas disminuirían 1.6% en el primer año, 9.3% en el quinto año, 15.6% en el décimo año y 23.5% en el vigésimo año. En ambos escenarios, al incrementar la proporción de HSH-VIH+ diagnosticados al 80%, el número de nuevas infecciones disminuyó. El escenario de inicio con CD4 de 350cels/mm³ resultó en disminuciones del 2.1%, 30.6%, 53.4% y 70.4% en los años uno, quinto, décimo y vigésimo; y en el escenario de inicio con cuentas de CD4 de 500cels/mm³, las reducciones fueron de 4.9%, 38.8%, 60% y 75% respectivamente. El número acumulado de infecciones transmitidas por HSH en cada escenario sobre los 20 años proyectados se muestra en la **Tabla 7**.

Figura 4. Número de nuevas infecciones transmitidas por año por escenario.



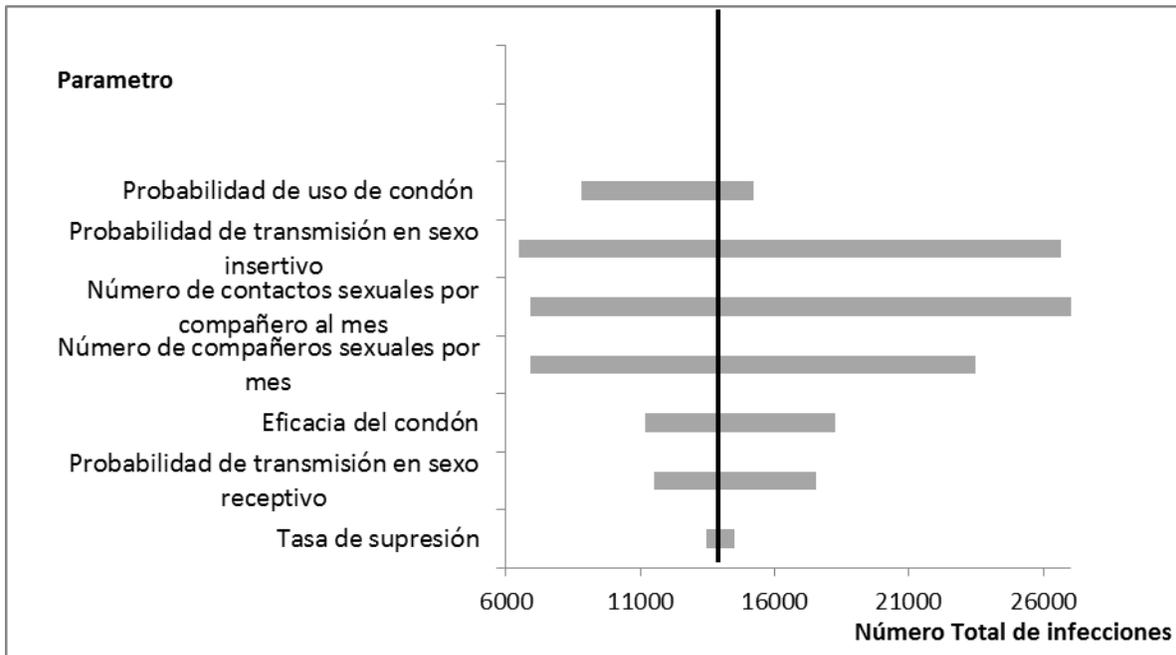
Nota: Escenario Actual: Mediana de CD4 al inicio de ART de 148cels/mm³ (RIC: 52-266) y 32% de los individuos conocen su diagnóstico. Guías Mex: inicio de ART con CD4 de 350cels/mm³ y 32% de los HSH-VIH+ conocen su diagnóstico. Guías OMS: Cuenta de CD4⁺ de 500cels/mm³ y 32% de los HSH-VIH+ conocen su diagnóstico. G Mex + 80% Dx: Inicio de ART de acuerdo a las guías mexicanas y 80% de individuos HSH-VIH+ conocen su diagnóstico. G OMS + 80% Dx: Inicio de ART de acuerdo a las Guías de la OMS y 80% de HSH-VIH+ conocen su diagnóstico.

Tabla 7. Número de infecciones acumuladas transmitidas en cada escenario a lo largo del tiempo.

Año	Escenario Simulado				
	Escenario Actual	Guías Mexicanas	Guías OMS	Guías Mexicanas e incremento en el diagnóstico a 80%	Guías OMS e incremento en el diagnóstico a 80%
1^r año	14,239	14,159	14,013	13,933	13,546
5^o año	72,134	68,271	65,448	50,088	44,108
10^o año	136,002	122,512	114,838	63,356	53,811
15^o año	188,526	163,589	150,818	67,015	56,347
20^o año	231,599	194,776	177,141	68,530	57,491

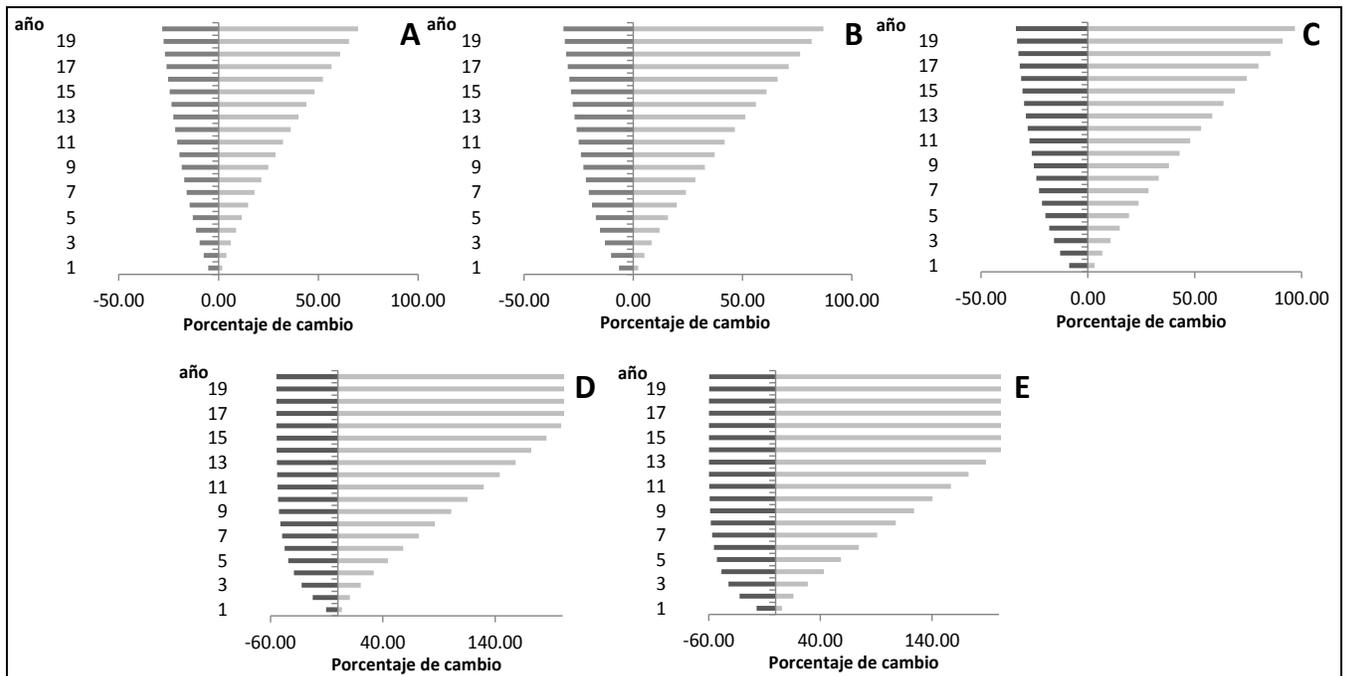
Los resultados del modelo en el escenario actual fueron sometidos a un análisis de sensibilidad univariado para determinar la influencia de posibles cambios en algunos parámetros sobre el número de infecciones estimadas. Los resultados se muestran en las **Figuras 5 y 6**. De acuerdo a este análisis, si la proporción de uso de condón incrementa de 73% al 90%, el número de nuevas infecciones transmitidas disminuiría 38% en el primer año. Si la eficacia del condón en la prevención de la transmisión del VIH fuera del 70%, el número de nuevas infecciones aumentaría 28% en el primer año. La probabilidad de transmisión por sexo anal receptivo tuvo el efecto más importante sobre los resultados, ya que el número de infecciones incrementó 80% cuando la probabilidad disminuyó a 2.85%. Sin embargo, un incremento al 90% en el porcentaje de individuos con supresión viral en el primer año de simulación causaría una reducción de sólo 5% en el número de infecciones transmitidas, con pequeños cambios anuales alcanzando una disminución del 28% al vigésimo año de simulación (**Panel A, Figura 6**). El efecto en el número de infecciones transmitidas sobre el tiempo de tener 60% y 90% de los individuos en tratamiento bajo supresión en cada escenario se muestra en la **Figura 6**. Disminuir la tasa de supresión al 60% (barras gris claro en los paneles de la **Figura 6**) causa un incremento del número de infecciones cada vez más importante a lo largo del tiempo y de mayor magnitud porcentual en comparación a la disminución en el número de casos estimado por incrementar la supresión al 90% (barras gris oscuro en los paneles de la **Figura 6**).

Figura 5. Análisis de sensibilidad del número de infecciones transmitidas a HSH en el primer año para el escenario actual.



Nota: La línea negra representa el número de infecciones estimadas para el primer año del escenario actual (14239). Los rangos de valores para cada parámetro son los siguientes: Probabilidad de uso de condón (0.70-0.90). Probabilidad de transmisión en sexo receptivo (0.0048-0.0285). Número más bajo de contactos sexuales por compañero sexual en el primer año para los grupos de riesgo bajo, alto y muy alto (1.43,0.5,0.5) y número más alto de contactos sexuales (5.74,2,2) por grupo de riesgo. El número más bajo de compañeros sexuales por mes (0.325,1.25,7.6) y el más alto (1.3,5,30) para los grupos de riesgo bajo, alto y muy alto. Eficacia del condón (0.7,0.95). Probabilidad de transmisión por sexo insertivo (0.007,0.0285). Tasa de supresión viral ajustada para alcanzar 0.6 y 0.9 de supresión en el primer año.

Figura 6. Cambio estimado en el número de infecciones acumuladas debido a cambios hipotéticos en la tasa de supresión virológica (60% y 90%) en cada escenario simulado sobre el tiempo.



Nota: El porcentaje de cambio en el número acumulado de infecciones de VIH transmitidas en el tiempo como resultado de cambios en el porcentaje de pacientes con supresión viral en el primer año de simulación en los diferentes escenarios modelados. A) Escenario Actual: Mediana de CD4 al inicio de ART de 148cels/mm³ (RIC: 52-266) y 32% de los individuos conocen su diagnóstico. B) Inicio de ART de acuerdo a las guías mexicanas: cuenta de CD4 de 350cels/mm³ y 32% de los HSH-VIH+ conocen su diagnóstico. C) Inicio de ART de acuerdo a las Guías de la OMS: Cuenta de CD4+ de 500cels/mm³ y 32% de los HSH-VIH+ conocen su diagnóstico. D) Inicio de ART de acuerdo a las guías mexicanas y 80% de individuos HSH-VIH+ conocen su diagnóstico. E) Inicio de ART de acuerdo a las Guías de la OMS y 80% de HSH-VIH+ conocen su diagnóstico. Las barras gris oscuro representan los cambios en el número acumulado de VIH transmitidas con 90% de los individuos en tratamiento con supresión virológica. Las barras en gris claro muestran los cambios en el número acumulado de infecciones de VIH transmitidas con 60% de los individuos en tratamiento con supresión virológica.

9. Discusión.

Usando un modelo matemático y datos mexicanos, este estudio busca proyectar el número de infecciones de VIH transmitidas por HSH, en diferentes escenarios hipotéticos comparados con el escenario actual de inicio tardío de antirretrovirales y un alto porcentaje de individuos no diagnosticados en el país. Nuestros datos muestran un impacto significativo sobre la transmisión de VIH cuando se inician antirretrovirales en etapas tardías, respecto a las actuales recomendaciones de la OMS o bajo lineamientos más conservadores como las guías mexicanas del 2012. Es de resaltar, que el modelo muestra como los individuos no diagnosticados son los mayores responsables de la transmisión, por lo que deberían ser uno de los principales objetivos de las estrategias de prevención implementadas en México.

Con las actuales condiciones de inicio tardío de antirretrovirales, en promedio con cuentas de CD4 de 148cels/mm^3 y un alto porcentaje de HSH no diagnosticados (68%), se estiman 231,599 infecciones transmitidas en los próximos 20 años. Las estrategias de inicio oportuno de ARV con una mediana de 350cels/mm^3 de acuerdo a las guías mexicanas, o de 500cels/mm^3 de acuerdo a las guías de la OMS; podrían generar reducciones moderadas en el número de infecciones transmitidas a lo largo del tiempo. Sin embargo, un incremento sustancial en la detección que permitiera alcanzar el 80% de los individuos infectados, generaría reducciones más significativas.

El rol crucial que los individuos HSH no diagnosticados tienen en el sostenimiento de la transmisión en una región ha sido reconocido recientemente por Eyawo et al⁵⁹ y es claramente confirmado por nuestros resultados. Nuestro modelo parece ser validado por el número de nuevos casos en HSH proyectado en el primer año en el escenario actual, que es aproximadamente 2% más bajo que el reportado por el Ministerio de Salud Mexicano para el año 2012,⁶ considerando 68% de infecciones no diagnosticadas.

El efecto del inicio oportuno de antirretrovirales y mejores estrategias de diagnóstico han sido mostrados por modelos propuestos en estudios anteriores.^{27,29,42} Nuestro modelo es único, al demostrar con datos locales, como la epidemia de un país podría contenerse a mediano y largo plazo, implementando estrategias agresivas de detección y tratamiento. Implementar este tipo de estrategias significa un gran reto, que va más allá de seguir indicaciones de metas y umbrales para el

inicio de tratamiento. Por ejemplo, imaginar cómo disminuir las altas tasas de inicio tardío de tratamiento en una población implica un completo entendimiento de los factores involucrados en el fenómeno, que incluye barreras sociales, educativas y psicológicas, así como factores relacionados al acceso a la atención y retención clínica.

Las campañas para motivar la detección de VIH en grupos de alto riesgo en los últimos años han duplicado el número de pruebas y detecciones⁶⁰ entre el 2006 y 2011 de acuerdo a los reportes oficiales.⁶¹ Sin embargo, un estudio reciente de Bautista y colaboradores, sugiere que una alta proporción de HSH infectados no conocen su estatus VIH.¹ En este estudio, representativo a nivel nacional, de aproximadamente 8000 HSH, solo 45% de los participantes se ha realizado una prueba de VIH alguna vez en su vida, y de aquellos que resultaron positivos en la prueba ofrecida como parte del estudio (cerca de 20%) 68% no conocían su sero-positividad.¹ Esto sugiere que los programas de detección no están alcanzando las poblaciones clave de manera oportuna. Las barreras regulatorias asociadas con las pruebas de detección, tales como la firma obligatoria del consentimiento informado escrito, podrían también contribuir al crecimiento del problema. Además del estigma y discriminación relacionados a la homosexualidad, el trabajo sexual y el VIH, como se ha documentado en estudios realizados en México.^{62,63} Aunque se sabe que el estigma y la discriminación constituyen enormes barreras al acceso efectivo a los programas de salud, existen pocas intervenciones que evalúen el efecto de reducir el estigma para mejorar las conductas de búsqueda de detección en el país.⁶⁴ La negación entre los HSH podría ser otro factor que disminuye estas conductas de búsqueda, como lo señala un estudio reciente cuyo objetivo era definir el perfil de los hombres gay en la ciudad de México.⁶⁵ En ese estudio, de la muestra de hombres presentes en los sitios de encuentro de HSH, el 13% de los invitados a participar se rehusaron a hacerlo mencionando que eran heterosexuales.⁶⁵

Nuestro modelo tiene algunas limitaciones. Primero, una significativa proporción de transmisiones ocurre a partir de individuos en su fase aguda de la infección, probablemente debido a un alto nivel de carga VIH RNA en plasma y fluidos, pero también debido a las propiedades intrínsecas del virus en esta etapa.^{66,67} Nuestro modelo estima una transmisibilidad constante durante todo el tiempo de infecciones no tratadas y podría subestimar el número de transmisiones debidas a la fase aguda y sobre-estimar las que ocurren durante la fase crónica de la enfermedad. Aunque este balance no lo podemos establecer en nuestro modelo, el periodo de fase aguda es usualmente corto y podría no

tener una influencia significativa en los resultados. Otra limitación es que el efecto de la etapa de la enfermedad sobre la conducta sexual de los individuos no se considera en el modelo. Una enfermedad avanzada y no tratada podría inhibir la conducta sexual y por ejemplo, limitar el número de contactos y compañeros sexuales. En ese caso, los individuos con síntomas de enfermedad avanzada podrían en realidad tener menos riesgo de transmitir VIH, de igual manera una persona tratada y que se siente físicamente bien, podría tener más conductas sexuales de riesgo con un potencial mayor de transmisión. Ninguno de estos casos es considerado en el modelo y tampoco podemos saber si una conducta promedio balancea los resultados finales. Por otra parte, dado que usamos una tasa de supresión viral promedio como medida de éxito clínico, que podría no incluir individuos que abandonan el tratamiento, tienen fallas en la adherencia o diferentes esquemas de tratamiento a largo plazo, podríamos estar sobrestimando la efectividad real del tratamiento, y el beneficio real de las infecciones prevenibles podría ser más bajo. Sin embargo, creemos que intervenciones adicionales para incrementar la supresión viral podrían tener un potencial preventivo alto. Finalmente, carecemos de datos para explorar el efecto sobre la transmisión en mujeres, quienes de acuerdo a resultados previos, son infectadas por hombres en 87% de los casos.² Sin embargo, intuimos que una intervención para reducir la transmisibilidad de VIH en HSH conduciría a una disminución importante en las nuevas infecciones en la población de mujeres mexicanas.

De acuerdo a nuestros resultados, un número significativo de infecciones por VIH en México son transmitidas por HSH no diagnosticados y no tratados. Nuestros resultados subrayan la necesidad urgente de políticas de salud que generen estrategias agresivas de detección en HSH, las cuales podrían tener un beneficio significativo a nivel individual y poblacional para el control de la epidemia de VIH en el país a corto y largo plazo. Futuros estudios con el objetivo de estimar los costos de la implementación de esta clase de intervenciones son necesarios para respaldar y evaluar los beneficios potenciales de nuestras recomendaciones.

Referencias

1. Bautista-Arredondo S, Colchero MA, Romero M, Conde-Glez C, Sosa-Rubí S. Is the HIV epidemic stable among MSM in Mexico? HIV prevalence and risk behavior results from a nationally representative survey among men who have sex with men. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e72616.
2. CENSIDA. Informe Nacional de Avances en la Lucha contra el SIDA, México 2012. 2012; http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2012countries/Informe%20Narrativo%202012_Mexico20120625.pdf. Accessed Aug 25, 2012.
3. CENSIDA, Secretaria de Salud. El VIH/SIDA en México, 2012. 2012; http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/biblioteca/VIHSIDA_MEX2012.pdf. Accessed Aug 25, 2013.
4. CENSIDA. Casos nuevos y acumulados de SIDA en jóvenes (15 a 29 años), por categoría de transmisión y sexo 2010; http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/2010/15nov2010/casos_jovenes15a29.pdf. Accessed febrero 11, 2011.
5. CENSIDA. Casos nuevos y acumulados de SIDA en adultos (30 años y más), por categoría de transmisión y sexo. 2010; http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/2010/15nov2010/casos_adultos30ymas.pdf. Accessed Feb 11, 2011.
6. CENSIDA. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de casos de SIDA Actualización al 30 de septiembre de 2013. 2013; http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiologia/RN_3er_trim_2013_v3.pdf. Accessed Jan 30, 2014.
7. UNAIDS. Women and HIV/AIDS. Fact Sheet No. 242. Ginebra: UNAIDS, 2000. 2000; http://library.unesco-iciba.org/English/HIV_AIDS/cdrom%20materials/women.htm. Accessed Nov 8, 2011.
8. Góngora-Biachi R. La infección del VIH y el Sida en Yucatán: un análisis situacional basado en la investigación. *Enf Inf Microbiol* 2000;20:207-213.
9. Salud Sd. Programa nacional de salud 2001-2006 2001; <http://www.salud.gob.mx/docprog/Pns-2001-2006/PNS-completo.pdf>. Accessed Feb 14, 2011.
10. Lavalley C AJ, Pena F, Estrada-Aguilar JL, Avina-Zubieta JA, Madrazo M. Reduction in hospitalization costs, morbidity, disability, and mortality in patients with aids treated with protease inhibitors. *Arch Med Res*. 2000;31(5):515-519.
11. Crabtree-Ramirez B, Caro-Vega Y, Belaunzaran-Zamudio F, Sierra-Madero J. High prevalence of late diagnosis of HIV in Mexico during the HAART era. *Salud publica de Mexico*. Oct 2012;54(5):506-514.
12. Crabtree-Ramirez B, Caro-Vega Y, Shepherd BE, et al. Cross-sectional analysis of late HAART initiation in Latin America and the Caribbean: late testers and late presenters. *PLoS ONE*. 2011;6(5):e20272.
13. Crabtree-Ramirez B, Villasis-Keever A, Galindo-Fraga A, Del Rio C, Sierra-Madero J. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy (HAART) among HIV-infected patients in Mexico. *AIDS research and human retroviruses*. Apr 2010;26(4):373-378.

14. Palella FJ Jr DK, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 1998;Mar 26 338(13):853-860.
15. Consortium. WTS, Sterne J, May M, Costagliola D, de Wolf FP. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected. *Lancet*. 2009;373(9672):1352-1363.
16. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *The New England journal of medicine*. Apr 30 2009;360(18):1815-1826.
17. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. Jul 13 2002;360(9327):119-129.
18. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *The New England journal of medicine*. Jul 15 2010;363(3):257-265.
19. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed Mar 3, 2014.
20. Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P, et al. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *AIDS*. Jan 2 2006;20(1):85-92.
21. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *The New England journal of medicine*. Dec 30 2010;363(27):2587-2599.
22. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine*. Aug 11 2011;365(6):493-505.
23. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science (New York, N.Y.)*. Sep 3 2010;329(5996):1168-1174.
24. Das M, Chu PL, Santos GM, et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS ONE*. 2010;5(6):e11068.
25. Fang CT, Hsu HM, Twu SJ, et al. Decreased HIV transmission after a policy of providing free access to highly active antiretroviral therapy in Taiwan. *The Journal of infectious diseases*. Sep 1 2004;190(5):879-885.
26. Centers for Disease Control and Prevention. *Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant*. Apr 29 1994.
27. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock K, Williams B. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. Jan 3 2009;373(9657):48-57.
28. Dieffenbach CW, Fauci AS. Universal voluntary testing and treatment for prevention of HIV transmission. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Jun 10 2009;301(22):2380-2382.
29. Johnston KM, Levy AR, Lima VD, et al. Expanding access to HAART: a cost-effective approach for treating and preventing HIV. *AIDS*. Jul 31 2010;24(12):1929-1935.
30. Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, et al. Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy. *AIDS*. Nov 5 2004;18(16):2145-2151.

31. Bonjour MA, Montagne M, Zambrano M, et al. Determinants of late disease-stage presentation at diagnosis of HIV infection in Venezuela: a case-case comparison. *AIDS research and therapy*. 2008;5:6.
32. Samet JH, Freedberg KA, Savetsky JB, Sullivan LM, Stein MD. Understanding delay to medical care for HIV infection: the long-term non-presenter. *AIDS*. Jan 5 2001;15(1):77-85.
33. Antinori A, Coenen T, Costagiola D, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV medicine*. Jan 2011;12(1):61-64.
34. Waters L, Fisher M, Anderson J, et al. Responses to highly active antiretroviral therapy and clinical events in patients with a low CD4 cell count: late presenters vs. late starters. *HIV medicine*. May 2011;12(5):289-298.
35. Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/microL) with HIV infection. *HIV medicine*. Mar 2004;5(2):93-98.
36. Carrizosa CM, Blumberg EJ, Hovell MF, et al. Determinants and prevalence of late HIV testing in Tijuana, Mexico. *AIDS patient care and STDs*. May 2010;24(5):333-340.
37. Magis C, Hernández M. Epidemiología del SIDA en México. En 25 años de SIDA en México: logros, desaciertos y retos. 2009; 2nd: <http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/SIDA25axos-26mar.pdf>. Accessed Feb 11, 2011.
38. Cáceres CF, Fernández P, Silva-Santisteban A. Men who have Sex with Men and the HIV Epidemic in Latin America and the Caribbean. 2009; <http://www.bvsde.paho.org/texcom/sct/045638.pdf>. Accessed Feb 16, 2011.
39. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. Oct-Dec 1993;13(4):322-338.
40. Hallett TB, Gregson S, Dube S, et al. The impact of monitoring HIV patients prior to treatment in resource-poor settings: insights from mathematical modelling. *PLoS medicine*. Mar 11 2008;5(3):e53.
41. Granich R, Crowley S, Vitoria M, et al. Highly active antiretroviral treatment as prevention of HIV transmission: review of scientific evidence and update. *Current opinion in HIV and AIDS*. Jul 2010;5(4):298-304.
42. Lima VD, Johnston K, Hogg RS, et al. Expanded access to highly active antiretroviral therapy: a potentially powerful strategy to curb the growth of the HIV epidemic. *The Journal of infectious diseases*. Jul 1 2008;198(1):59-67.
43. Magis C BE, Gayet C, Rivera P, De Luca M El VIH y el SIDA en México: Hallazgos, tendencias y reflexiones. 2008; http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/biblioteca/VIHSIDA_MEX2008.pdf. Accessed Nov 9, 2011.
44. CENSIDA. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. 2012; 5a.:http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/atencion/GUIA_ARV_2012.pdf. Accessed Mar 4, 2014.
45. OMS. Directrices unificadas sobre el uso de medicamentos antirretrovíricos para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. Sinopsis de las características y recomendaciones principales. 2013; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85323/1/WHO_HIV_2013.7_spa.pdf?ua=1. Accessed Dic 5, 2014.
46. INEGI. Distribución por edad y sexo. Población total por grupo quinquenal de edad según sexo, 1950 a 2010. 2011;

<http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo03&s=est&c=17500>.

Accessed Feb 16, 2011.

47. INEGI. Mortalidad. Defunciones según sexo por entidad federativa 2010 a 2012. 2011.
48. CENSIDA. *Boletín Datos a 30 junio 2012, SALVAR Sistema de Administración Logística y Vigilancia ARV*. México: Secretaria de Salud; 06/30/2012 2012. 17.
49. D'Anna LH, Margolis AD, Warner L, et al. Condom use problems during anal sex among men who have sex with men (MSM): findings from the Safe in the City study. *AIDS Care*. 2012;24(8):1028-1038.
50. Jin F Fau - Jansson J, Jansson J Fau - Law M, Law M Fau - Prestage GP, et al. Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. *AIDS*. 20100317 DCOM- 20110325 2010;24(1473-5571 (Electronic)):907-913.
51. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess*. 2004;8(36).
52. INEGI. Indicadores de Demografía y Población. 2012; <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>. Accessed Agosto 9, 2014.
53. Lieb S TD, Misra S, Gates GJ, Duffus WA, Fallon SJ, Liberti TM, Foust EM, Malow RM; Southern AIDS Coalition MSM Project Team Estimating populations of men who have sex with men in the southern United States. *J Urban Health*. 2009;Nov;86((6)):887-901.
54. UNAIDS. Epidemiology Fact Sheet on HIV and AIDS estimates. 2011; file:///C:/Users/Yanin/Documents/Doc/Doc/Parametros%20del%20modelo/Epidemiology%20fact%20sheet%20ONUSIDA_230813.htm. Accessed Aug 23, 2013.
55. Magis C, Bravo-García E, Uribe P. Dos décadas de la epidemia de SIDA en México. 2000; <http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/dosdecadas.pdf>, 2013.
56. Cohen MS. HIV Treatment as Prevention: In the Real World the Details Matter. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;56(3):e101-e102 110.1097/QAI.1090b1013e3182041968.
57. Ndawinz JD, Costagliola D, Supervie V. New method for estimating HIV incidence and time from infection to diagnosis using HIV surveillance data: results for France. *AIDS*. Sep 24 2011;25(15):1905-1913.
58. Huang X, Lodi S, Fox Z, et al. Rate of CD4 decline and HIV-RNA change following HIV seroconversion in men who have sex with men: a comparison between the Beijing PRIMO and CASCADE cohorts. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. Apr 1 2013;62(4):441-446.
59. Eyawo O, Hogg RS, Montaner JS. The Holy Grail: The search for undiagnosed cases is paramount in improving the cascade of care among people living with HIV. *Can J Public Health*. Sep-Oct 2013;104(5):e418-419.
60. Sánchez R. Realizarán primer Día Nacional de la Prueba del VIH. *Agencia especializada de noticias. Notiese* 2013; http://www.notiese.org/notiese.php?ctn_id=7127. Accessed May 28th, 2014.
61. CENSIDA. Boletín del Grupo de Información Sectorial en VIH/SIDA No. 9. 2011; http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/comites/monitoreo/Bol9_V2011_31012013.pdf. Accessed May 28th, 2014.
62. Infante C, Sosa-Rubi SG, Cuadra SM, et al. Sex work in Mexico: vulnerability of male, travesti, transgender and transsexual sex workers. *Cult Health Sex*. Mar-Apr 2009;11(2):125-137.

63. Infante C, Zarco A, Cuadra SM, et al. [HIV/AIDS-related stigma and discrimination: the case of health care providers in Mexico]. *Salud publica de Mexico*. Mar-Apr 2006;48(2):141-150.
64. Cuadra-Hernandez SM, Zarco-Mera A, Infante-Xibille C, Caballero-Hernandez M. [The organization of key populations connected to HIV transmission: an intervention to abate stigma; Mexico, 2005-2009]. *Salud Colect*. May-Aug 2012;8(2):191-204.
65. Gutierrez JP. Profile of gay men in Mexico City: results of a survey of meeting sites. *Trop Med Int Health*. Mar 2012;17(3):353-360.
66. Pilcher CD, Joaki G, Hoffman IF, et al. Amplified transmission of HIV-1: comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection. *AIDS (London, England)*. Aug 20 2007;21(13):1723-1730.
67. Ma ZM, Stone M, Piatak M, Jr., et al. High specific infectivity of plasma virus from the pre-ramp-up and ramp-up stages of acute simian immunodeficiency virus infection. *J Virol*. Apr 2009;83(7):3288-3297.

Anexo_Programación simulación del escenario Actual en Berkeley Madonna

METHOD RK4

STARTTIME = 0
 STOPTIME = 240
 DT = 1

```
{===== }
{   Ecuaciones Diferenciales   }
{===== }
```

{ VIH susceptibles }

$d/dt(S) = a*N - S*lambda_Inodx - S*lambda_Idx - S*lambda_Tnosup - S*lambda_Tsup - m * S$
 ;

{ VIH infectados sin diagnóstico }

$d/dt(Inodx) = lambda_Inodx*S + lambda_Idx*S + lambda_Tnosup*S + lambda_Tsup*S - ro*Inodx - m*Inodx - mu*Inodx$

{ VIH diagnosticados }

$d/dt(Idx) = ro*Inodx - tao*Idx - mu * Idx - m * Idx$

{ VIH en tratamiento sin supresión viral }

$d/dt(Tnosup) = tao*Idx - sigma*Tnosup - mu * Tnosup - m * Tnosup$

{ VIH en tratamiento suprimidos }

$d/dt(Tsup) = sigma*Tnosup - m*Tsup - mu*Tsup$

; Número de muertos por SIDA en individuos diagnosticados

$d/dt(D) = mu *(Tsup + Tnosup + Idx)$

```
{===== }
{   Condiciones Iniciales y Parámetros   }
{===== }
```

INIT S = S_0 ; Número inicial de susceptibles
 INIT Inodx = Inodx_0 ; Número inicial de VIH+ que no conocen su estatus
 INIT Idx = Idx_0 ; Número inicial de VIH+ diagnosticados
 INIT Tnosup = Tnosup_0 ; Número inicial de VIH+ tratados sin supresión
 INIT Tsup = Tsup_0 ; Número inicial de VIH+ tratados y suprimidos
 INIT D = D_0

S_0 = 1688600
 N = 30960084 ; INEGI, 2011 contando HSH en grupos entre 15 y 54 años de edad
 Inodx_0 = 114924 ; 68% de los que no están en tx no conocen su diagnóstico
 Idx_0 = 9735
 Tnosup_0 = 12861 ; En tx hay 44347, 71% de ellos están suprimidos
 Tsup_0 = 31486
 D_0 = 0

prop_H = 0.006 ; Proporción inicial de HSH en el grupo de Muy alto riesgo

prop_M = 0.064 ; Proporción inicial de HSH en el grupo de alto riesgo
prop_L = 0.93 ; Proporción inicial de HSH en el grupo de bajo riesgo
c_H = 15.2 ; Tasa de cambio de compañeros al mes en grupo de Muy alto riesgo
c_M = 2.5 ; Tasa de cambio de compañeros al mes en grupo de alto riesgo
c_L = 0.65 ; Tasa de cambio de compañeros al mes en grupo de bajo riesgo
p = 0.73 ; proporción de actos sexuales con protección
efic = 0.84 ; eficacia del condón
p_rec = 0.64 ; probabilidad de tener sexo receptivo
rate_rec = 0.0143 ; probabilidad de transmisión de VIH por sexo receptivo
p_ins = 0.36 ; probabilidad de tener sexo insertivo únicamente
rate_ins = 0.0062 ; probabilidad de transmisión de VIH por sexo insertivo
numcontact_H = 1 ; número de contactos sexuales por compañero en el grupo de Muy alto riesgo
numcontact_M = 1 ; número de contactos sexuales por compañero en el grupo de alto riesgo
numcontact_L = 2.87 ; número de contactos sexuales por compañero en el grupo de bajo riesgo
beta_a = (1-efic*p)*(p_rec*rate_rec + (1-p_rec)*rate_ins) ; Probabilidad de transmisión por acto sexual
beta_p_H = (1-beta_a)^(numcontact_H) ; Probabilidad de no transmisión por compañero sexual en todos sus contactos sexuales para un individuo de muy alto riesgo
beta_p_M = (1-beta_a)^(numcontact_M) ; Probabilidad de no transmisión por compañero sexual en todos sus contactos sexuales para un individuo de alto riesgo
beta_p_L = (1-beta_a)^(numcontact_L) ; Probabilidad de no transmisión por compañero sexual en todos sus contactos sexuales para un individuo de bajo riesgo
beta_p = (1 - (beta_p_H^c_H)) * prop_H + (1 - (beta_p_M^c_M)) * prop_M + (1 - (beta_p_L^c_L)) * prop_L ; Probabilidad de transmisión por todos los compañeros en diferentes grupos de riesgo
ro = 0.015 ; 1/Tiempo desde infección al diagnóstico con CD4 de 209
tao = 0.0544 ; 1/Tiempo entre diagnóstico y tratamiento con CD4 de 148
m = 0.00029 ; Tasa de mortalidad en hombres de 15 a 54 años
a = 0.0411 ; Tasa de reclutamiento (Mediana de inicio de vida sexual 17 años)
mu = 0.0027 ; Tasa de muerte por SIDA. 3189 HSH murieron por SIDA en 2011 de 97473 HSH VIH+ estimados.

```

{===== }
{      Calculos importantes_Fuerza de infección      }
{===== }

```

sigma = 0.041 ; Tasa de supresión. 71% de los individuos en tx alcanzan supresión 6 meses después de iniciar tx. .
lambda_Inodx = HIVprevInodx*(beta_p)
lambda_Idx = HIVprevIdx*(beta_p)
lambda_Tnosup = HIVprevTnosup*(beta_p)
lambda_Tsup = HIVprevTsup*0.00008

```

{===== }
{ Salidas }
{===== }

```

$U = S + I_{nox} + I_{dx} + T_{nosup} + T_{sup}$; Número de individuos sexualmente activos

; Prevalencias

$$HIV_{prevI_{nox}} = I_{nox} / U$$

$$HIV_{prevI_{dx}} = I_{dx} / U$$

$$HIV_{prevT_{nosup}} = T_{nosup} / U$$

$$HIV_{prevT_{sup}} = T_{sup} / U$$

$$HIV_{prev} = (I_{nox} + I_{dx} + T_{nosup} + T_{sup}) / U$$

; Nuevas infecciones por VH debidas a cada grupo

$$new_I_{nox} = \lambda_{I_{nox}} * S$$

$$new_I_{dx} = \lambda_{I_{dx}} * S$$

$$new_T_{nosup} = \lambda_{T_{nosup}} * S$$

$$new_T_{sup} = \lambda_{T_{sup}} * S$$

$$new_I = new_I_{nox} + new_I_{dx} + new_T_{nosup} + new_T_{sup}$$