

## Evolución de 172 pacientes VIH (+) fallecidos en Uruguay

Dres. Mariela Mansilla<sup>1</sup>, Héctor Purtscher<sup>2</sup>, Ignacio Mirazo<sup>3</sup>,  
Edgard Lima<sup>4</sup>, Alicia Cardozo<sup>5</sup>, Adelina Braselli<sup>6</sup>

### Resumen

*Se analiza la evolución de la infección por VIH en base a la revisión de la historia clínica de 172 pacientes asistidos en SEIC-CEI fallecidos en el lapso de 9 años considerándolos en forma global y divididos entre la primera y segunda parte del período. Se comprueba un progresivo aumento de la transmisión heterosexual y por uso de drogas intravenosas (UDIV). En el control ambulatorio existió un promedio de dos consultas durante el período asintomático y ocho en la etapa Sida. Hubo un promedio de tres internaciones por paciente con estadía total de siete semanas. 12,6% requirieron asistencia en CTI. 94% de la muestra desarrolló Sida, siendo la neumonía a *P. carinii* la primera complicación marcadora más frecuente seguida de tuberculosis. Las complicaciones marcadoras más frecuentes fueron pneumocistosis, síndrome de consunción y tuberculosis. Los niveles de linfocitos CD4 fueron promedialmente de 226 células/mm<sup>3</sup> en el momento de la primera complicación marcadora de Sida y de 182 células/mm<sup>3</sup> a la muerte. En esta etapa la hemoglobina promedio fue de 10,2 g% y la linfocitosis de 1.101 células/mm<sup>3</sup>. En los que se conoció el momento de la primoinfección (16 pacientes) la supervivencia fue de 75 meses promedio. Desde la detección de la serología positiva la supervivencia promedio fue de 19 meses en toda la muestra. La principal causa de muerte fue la insuficiencia respiratoria y la principal etiología *P. carinii*. En segundo lugar la consunción y en tercer lugar los procesos expansivos intracraneanos. 27% de las muertes se produjeron a consecuencia de la primera complicación. Diez pacientes fallecieron de causa no vinculada al VIH.*

**Palabras clave:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Infecciones por HIV

Mortalidad

Infecciones oportunistas

*Pneumocistis carinii*

Tuberculosis

### Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sus complicaciones tienen características regionales diferentes y se han modificado en el tiempo en relación a la intervención médico-farmacológica: mejor

manejo de las complicaciones oportunistas, profilaxis primarias y secundarias, uso de antirretrovirales, disponibilidad de nuevos fármacos y tratamientos alternativos. También se han observado cambios epidemiológicos: resurgimiento de algunas enfermedades como la tubercu-

1. Ex Asistente de la Clínica de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina.

2. Prof. Agdo. de la Clínica de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina.

3. Director del Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas del Ministerio de Salud Pública. (SEIC).

4. Asistente de la Clínica de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina.

5. Prof. Ajunta de la Clínica de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina.

6. Profesora de la Clínica de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina.

**Correspondencia:** Dra. Mariela Mansilla. Mendes Núñez 2669. Montevideo, Uruguay.

Recibido 27/5/96

Aceptado 19/7/96

**Tabla 1.** Factores de riesgo para adquirir la infección por VIH  
N = 169 pacientes

Factor de riesgo	Global N = 169	Grupo A N = 48	Grupo B N = 121
Transmisión sexual	76,9%	80,9%	76,2%
Homo o bisexual	52%	66%	47,1%
Heterosexual	21,3%	12,8%	24,8%
Prostitución femenina	1,8%	2,1%	1,7%
Pareja de VIH +	1,8%	0%	2,5%
Transmisión sanguínea	23,1%	19,1%	23,8%
ADIV	21,3%	12,8%	23,8%
Transfusión	1,8%	6,3%	0%

CEI/SEIC - Uruguay

losis o disminución de la frecuencia de otras como el sarcoma de Kaposi.

En Uruguay a nivel del sector público la atención sanitaria del infectado VIH adulto es brindada por el Servicio de Enfermedades Infecto-Contagiosas (SEIC) como Centro de Referencia Nacional para Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS)-VIH/Sida, dependiente del Ministerio de Salud Pública y por la Clínica de Enfermedades Infecciosas (CEI), de la Facultad de Medicina trabajando en conjunto.

El objetivo de este trabajo es analizar el curso evolutivo de la infección por VIH en nuestro país, a través del grupo constituido por los fallecidos en estos servicios. Además, evaluar las posibles diferencias evolutivas de los distintos eventos en el curso del período estudiado.

## Material y método

Se realizó el análisis retrospectivo de la historia clínica de todos los pacientes infectados por VIH fallecidos (n=172), en el período de 9 años comprendido entre el 1° de julio de 1986 al 30 de junio de 1995, asistidos en toda o parte de la evolución de su enfermedad en SEIC-CEI. La población en estudio constituye 53,5% de los infectados por VIH fallecidos en Uruguay.

Para ello se diseñó una planilla de recolección de datos donde constaba: edad, raza, sexo, factores de riesgo para adquirir la infección por VIH, fecha de seroconversión y síntomas de primoinfección, fecha de detección de anticuerpos anti VIH (ELISA + Western Blott/IFI), valores de hemoglobina, leucocitosis y linfocitosis, niveles de subpoblaciones linfocitarias CD4 (técnica manual con anticuerpos monoclonales marcados), descripción de patologías predictoras de inmunosupresión, número de consultas ambulatorias en período asintomático y número de consultas durante el período sintomático, número de in-

ternaciones en SEIC/CEI y derivaciones a Centros de Terapia Intensiva (CTI): complicaciones determinantes, evolución de las mismas y tiempo de estadía. Se consignó la primera complicación marcadora de Sida (según clasificación de Centro de Control de Enfermedades -CDC- 1993), el momento de aparición de la misma, las complicaciones subsiguientes, fecha y causa de muerte.

Los datos fueron recolectados a través del software Epi Info versión 5.01, y analizados en forma global en todo el período y en forma parcial considerando un grupo (A) de fallecidos entre el 1° de julio de 1986 y el 31 de diciembre de 1990 con 49 casos; otro (B) desde el 1° de enero 1991 al 30 de junio de 1995 con 123 casos. La división en dos grupos fue arbitraria. Se adoptó porque la mayoría de los fallecidos antes del 1° de enero de 1991 habían contraído la infección fuera del país y fueron asistidos en SEIC/CEI en un período avanzado de la infección, muchas veces en la etapa terminal. Los del segundo período predominantemente habían adquirido la infección en el país y su control comenzó en etapas más precoces de la enfermedad, siendo beneficiarios en muchos casos de tratamientos profilácticos y antirretrovirales.

Se realizaron "tests" de análisis estadísticos (media, frecuencia relativa, chi cuadrado y valor de p) buscando significación en las variaciones obtenidas entre los grupos A y B.

## Resultados

Correspondieron al sexo masculino 148 (86%) y al femenino 24 (14%). En el grupo A, 42 (87,5%) fueron hombres y 6 (12,5%) mujeres en tanto que en el grupo B, 105 (85,4%) fueron hombres y 18 (14,6%) mujeres.

La edad estuvo comprendida entre 19 y 59 años con una media de 34 años similar para los grupos A y B. Se

**Tabla 2. Primera patología marcadora de Sida**  
N = 162 pacientes

Patología	Global N = 162	Grupo A N = 46	Grupo B N = 116
Neumonía a <i>Neumocistis carinii</i>	29%	25%	31%
Tuberculosis	17%	8,5%	20,7%
Sarcoma de Kaposi	6,1%	12,8%	3,4%
Encefalopatía-Sida	6,1%	0%	7,8%
Toxoplasmosis encefálica	6,1%	12,8%	3,4%
Candidiasis esofágica	4,3%	8,5%	2,6%
Neumonía bacteriana recidivante	3,7%	2,1%	4,3%
Consunción	3,7%	2,1%	4,3%
Histoplasmosis	3%	2,1%	3,4%
Criptococosis	3%	6,4%	2,6%
Isosporidiasis	2,4%	4,3%	1,7%

CEI/SEIC - Uruguay

excluye un paciente de 88 años contagiado por vía transfusional.

Ciento cincuenta y ocho (96%) pertenecían a la raza blanca y 14 (4%) a la raza negra, sin diferencia en ambos grupos ( $p < 0,05$ ).

Los factores de riesgo para adquirir la infección VIH se analizan en la tabla 1 correspondiendo a 169 pacientes, siendo desconocidos en 3.

En 124 pacientes se conoció el período asintomático, en 32 de ellos el seguimiento evolutivo se realizó en SEIC-CEI. El número de consultas ambulatorias durante el período asintomático estuvo en un rango de 1 a 32, media: 2. Diez infectados fallecieron de otra causa sin haber desarrollado Sida.

En 116 pacientes se realizó seguimiento ambulatorio en el período sintomático con un rango de 1 a 67 consultas, media: 8.

Cuarenta y seis pacientes fueron internados en SEIC-CEI sin haber tenido control ambulatorio previo, falleciendo en esa internación.

Los 172 pacientes tuvieron entre 1 y 14 internaciones en SEIC-CEI, media: 3, sin diferencia significativa para los grupos A y B ( $\chi^2$  cuadrado  $> 2$ ). El tiempo de internación total varió entre 1 y 22 semanas con una media de 7, similar para los grupos A y B. Veintiún pacientes (12,6%) tuvieron internación en CTI en el período de nuestro seguimiento, 3 del grupo A y 18 del grupo B, con un promedio de 7 días de internación. El motivo de ingreso fue: insuficiencia respiratoria en 15, sepsis o endocarditis infecciosa en 5, convulsiones repetidas en 1. La evolución fue favorable en 7 y fallecieron 14.

Ciento sesenta y dos (94%) desarrollaron patología

marcadora de Sida. La primera complicación marcadora se analiza en forma global y por grupo en la tabla 2 donde están ordenadas por frecuencia decreciente.

Los pacientes con Sida desarrollaron en su evolución entre 1 y 6 complicaciones marcadoras con una media de 2. Ciento treinta y dos (81,1%) tuvieron entre 1 y 3 complicaciones, similar en los grupos A y B (figura 1).

Las patologías marcadoras de Sida más frecuentes observadas se esquematizan en la tabla 3.

Como patologías frecuentes relacionadas a la inmunodepresión pero no marcadoras de Sida se destacan: candidiasis oral, dermatitis seborreica, molusco contagioso, lengua vellosa, dermatofitosis, herpes simple, citomegalovirus, herpes zoster, gingivitis e infecciones periodontales, parasitosis intestinal.

Entre las patologías con iguales vías de transmisión que el VIH se destacan: sífilis, hepatitis B y hepatitis C.

Además de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) se destacan otras vinculadas con las conductas de estos pacientes: proctorectitis, celulitis, celulitis y abscesos en zonas de punciones venosas. Dos pacientes presentaron endocarditis bacteriana relacionadas con el uso de drogas intravenosas (UDIV).

Otras patologías no vinculadas al VIH, ni al comportamiento de riesgo ni a la inmunodepresión fueron: hemofilia A en 3 casos; hemorragia digestiva alta en 2; hernia de disco, insuficiencia aórtica luética, neoplasma de pulmón, tumor benigno de lengua, apendicitis aguda, peritonitis apendicular, colecistitis aguda litiasica, miocardiopatía dilatada, síndrome de Reiter, cirrosis, demencia senil, epilepsia, hepatocarcinoma, mola hidatiforme, sep-

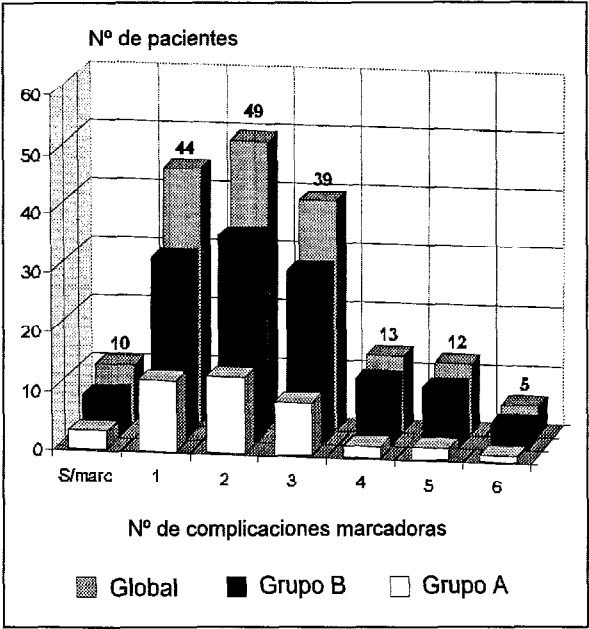


Figura 1. Frecuencia de complicaciones marcadoras Nº 172.

Tabla 3. Patologías marcadoras de Sida más frecuentes en toda la evolución  
N = 162 pacientes

Patología	Nº de pacientes
Neumonía a <i>Neumocistis carinii</i>	66
Consunción	66
Tuberculosis	49
Encefalopatía-Sida	32
Neumopatía bact. recidivante	31
Sarcoma de Kaposi	22
Toxoplasmosis encefálica	21
Criptococosis	17
Candidiasis esofágica	13
Histoplasmosis	10
Critposporidiasis	9
Salmonelosis	8
Isosporidiasis	6
Linfomas	3
Linfoma de sistema nervioso central	3

CEI/SEIC - Uruguay

Tabla 4. Niveles de linfocitos CD4  
Primera complicación marcadora  
N = 48 pacientes

Patología	Nº de pacientes	Rango células/mm <sup>3</sup>	Media (x̄) células/mm <sup>3</sup>
Neumonía a <i>Neumocistis carinii</i>	20	22 - 795	210
Tuberculosis	15	40 - 464	119
Toxoplasmosis encefálica	7	33 - 317	92
Sarcoma de Kaposi	6	52 - 600	273

CEI/SEIC - Uruguay

sis, en número de uno para cada una de ellas. Tres pacientes sufrieron neumotórax iatrogénico.

Otras patologías frecuentes, pero que no fueron cuantificadas: gastritis, infección urinaria, hemorroides.

En el período de un mes previo a la muerte de los pacientes que desarrollaron Sida se evaluó: 1) hemoglobina (Hb) en 151, la que varió entre 6–16,8 g% con una media de 10,2 g%; 2) leucocitosis en 150 con un rango de 900–10.000 elementos/mm<sup>3</sup> con una media de 4726; 3) linfocitosis en 146 con un rango de 76–2632 con una media de 1.101 elementos/mm<sup>3</sup>.

En el momento del diagnóstico de Sida el número de linfocitos CD4 obtenidos en 60 pacientes variaron entre 22–795/mm<sup>3</sup> con una media de 226/mm<sup>3</sup>, teniendo 50% menos de 200 CD4/mm<sup>3</sup>. En la misma etapa se obtuvo

recuento de linfocitos CD8 en 55 pacientes con valores entre 10–1083/mm<sup>3</sup> con una media de 353, teniendo 61% menos de 500 CD8/mm<sup>3</sup>.

En la tabla 4 se presentan los valores de linfocitos CD4 en el momento de la primera complicación marcadora de las etiologías más frecuentes.

En 41 pacientes con Sida a los que se realizó estudio de linfocitos CD4 en el período de un mes previo a la muerte el rango fue de 3 – 792/mm<sup>3</sup> con una media de 182, teniendo 33% menos de 50 CD4/mm<sup>3</sup>, 33% entre 50–99 CD4/mm<sup>3</sup> y 33 % más de 100 CD4/mm<sup>3</sup>. En la misma situación se evaluaron los CD8 en 41 pacientes, variando entre 47 – 1435/mm<sup>3</sup> con una media de 386, teniendo 60% menos de 500 CD8/mm<sup>3</sup>.

El tiempo de supervivencia se analizó en relación a di-

**Tabla 5. Pacientes con primoinfección VIH conocida**  
N = 16 pacientes

Período asintomático (meses)	Primera marcadora de Sida	Supervivencia Total (meses)	Causa de muerte
15	NPC	16	Insuficiencia respiratoria
40	NPC	49	Consunción
76	NPC	96	Consunción
50	NPC	51	Sépsis
74	NPC	74	Insuficiencia respiratoria
97	NPC	98	Insuficiencia respiratoria
54	TBC	55	Insuficiencia respiratoria
38	TBC	48	Proceso expansivo intracraneano
95	TBC	103	Consunción
63	Giardiasis	65	Consunción
94	Encefalopatía VIH	97	Insuficiencia respiratoria
65	CMV	72	Hemorragia digestiva
50	-	50	Violenta
56	CD4 < 200	89	Proceso expansivo intracraneano
78	-	78	Demencia Senil
62	Consunción	69	Coma

NPC: neumonía a *Neumocistis carinii*; TBC: tuberculosis; CMV: citomegalovirus.

CEI/SEIC - Uruguay

**Tabla 6. Tiempo de supervivencia en la infección por VIH**  
Primoinfección, detección y Sida

A partir de:	Global (meses)	Grupo A (meses)	Grupo B (meses)
Primoinfección, viraje serológico o ambos (n = 16)	75	62	78
Detección de serología VIH (n = 172)	20	10	24
Primera patología marcadora de Sida (n = 162)	9	6	10

CEI/SEIC - Uruguay

ferentes variables. En 16 pacientes en quienes se conocía la fecha de su primoinfección la supervivencia varió entre 16 y 160 meses con una media de 75. En el grupo A hubo 3 pacientes cuya supervivencia fue de 16, 66 y 104 meses. En el grupo B, (13 pacientes) la supervivencia fue de 49 a 160 meses (media 78).

En la tabla 5 se presenta el período entre la infección y el desarrollo de Sida, la enfermedad marcadora, el tiempo de supervivencia y la causa de muerte.

Considerando la muestra en estudio (n=172) la supervivencia a partir de la detección de serología positiva para VIH, varió entre menos de 1 mes y 111 meses con una media de 20. En el grupo A para un n=49 varió entre menos de 1 mes y 50 meses, media 10 meses. En el grupo

B con n=123 varió entre menos de 1 mes y 111 meses con una media de 24 (tabla 6).

La supervivencia media después de haber padecido la primera enfermedad marcadora fue de 9 meses (286 días). Para el grupo A: 6 meses (167 días) y para el B: 10 meses (306 días) (tabla 6).

En la tabla 7 se presenta la supervivencia en relación a las patologías más frecuentes como complicación inicial y en la evolución.

Las patologías y las entidades mórbidas que causaron la muerte, se analizan en la tabla 8.

## Discusión

El SEIC es el centro de referencia nacional para la aten-

Tabla 7. Supervivencia según la primera complicación marcadora

Primera complicación	Grupo A (días)	Grupo B (días)
Neumonía a <i>Neumocistis carinii</i>	n=12 (x=78)	n=31 (x=202)
Toxoplasmosis encefálica	n=6 (x=95)	n=4 (x=464)
Consunción	n=1 (17)	n=4 (x=154)
Tuberculosis	n=4 (x=123)	n=21 (x=324)
Neumopatía bacteriana recidivante	n=1 (153)	n=3 (x=162)
Sarcoma de Kaposi	n=6 (x=222)	n=3 (x=314)
Histoplasmosis	n=1 (27)	n=3 (x=26)
Criptococosis	n=2 (x=106)	n=4 (x=125)
Encefalopatía VIH	n=0	n=7 (x=119)

CEI/SEIC - Uruguay

ción de los pacientes infectados por VIH-Sida, y funciona conjuntamente con la CEI en la asistencia de la mayoría de ellos. Las dificultades económicas limitan el acceso a los recursos tecnológicos lo que repercute sobre la calidad de la atención. Además, la población que se asiste si bien abarca todos los estratos socioeconómicos y culturales, en una alta proporción corresponde a personas de bajos recursos carente de cobertura asistencial pre-paga o privada, lo que acentúa los rasgos de marginalidad.

En el país se han detectado 2336 infectados VIH, de los cuales han fallecido 321, hasta el 30 junio de 1995<sup>(1)</sup>.

Si bien la muestra analizada comprende 53,5% de los infectados VIH muertos en el país en ese período, seguramente los hallazgos pueden diferir con lo acontecido en la población que se asiste en instituciones de asistencia médica colectiva o privada, de las cuales se carece de datos.

Está descripto que los factores sociales, económicos y nutricionales tienen influencia en la evolución de la infección VIH. El estrés, la segregación social, la mala alimentación, pérdida de peso, entre otros factores, contribuyen a un deterioro más rápido de la inmunidad y aceleran la progresión de la enfermedad<sup>(2-6)</sup>.

Las modificaciones observadas en los dos períodos analizados en cuanto a sexo y vías de transmisión, reflejan los cambios epidemiológicos que se están produciendo en el país entre los infectados por VIH con una mayor participación de la transmisión heterosexual y por lo tanto de las mujeres, un incremento de la transmisión sanguínea a expensas del UDIV ya que la transfusional prácticamente se ha eliminado<sup>(1)</sup>.

Si bien en 124 pacientes se conoció la infección en el período asintomático, fueron pocos los que se controlaron en esta etapa en SEIC/CEI ya que muchos estuvieron radicados fuera del país en ese período. En 48 pacientes

el diagnóstico de VIH fue simultáneo con el de Sida, y la mayoría falleció en la primera internación denotando el deterioro ocasionado por la infección VIH, la gravedad de la complicación, la demora en la consulta o la dificultad diagnóstica, terapéutica o ambas.

En un trabajo donde se comparó la supervivencia de hombres y mujeres se encontró que estas últimas tenían una menor supervivencia y morían más en el primer episodio complicativo de Sida, posiblemente por una mayor dificultad en acceder a los servicios de asistencia<sup>(7)</sup>. En cambio, otro estudio que evaluó la progresión de la enfermedad no encontró diferencias vinculadas a raza, sexo, UDIV o situación socioeconómica<sup>(8)</sup>.

La cobertura asistencial ambulatoria de los pacientes sintomáticos, con una media de ocho consultas por paciente muestra una buena disponibilidad del servicio y una buena disposición de los pacientes a la supervisión médica.

Cuarenta y seis pacientes (26%) requirieron internación por una complicación sin haber tenido asistencia ambulatoria previa. Fueron pacientes que desconocían su condición de infectado por VIH, la que se detectó por una complicación, o que provenían del exterior en una etapa terminal de la enfermedad. Existió una media de tres internaciones por paciente con un tiempo promedio total de siete semanas, lo cual fue similar para el grupo A y B.

Esto significa un elevado costo asistencial que seguirá incrementándose en la medida que aumente la población usuaria, se incorporen nuevas técnicas diagnósticas, nuevos fármacos para tratamiento, y se amplíen los planes profilácticos<sup>(9)</sup>.

A esto debe agregarse el costo social: pérdida de productividad de esta población joven en etapa laboral activa, los costos que se originan a la familia (medicación, pérdida laboral, desplazamientos, etcétera). Si bien estos aspectos no han sido motivo de estudio en el presente

Tabla 8. Causa de muerte. Patogenia y etiología

Causa	Global n = 172	Grupo A n = 51	Grupo B n = 121
a) Insuficiencia respiratoria	53	21	32
Neumonía a <i>Neumocistis carinii</i>	18		
TBC	4		
Histoplasmosis	3		
Salmonelosis	2		
Neumonía bacteriana	3		
Criptococosis	1		
No aclarada	22		
b) Neurológica	37	16	21
Coma	17		
Proceso expansivo intracraneano	9		
Toxoplasmosis	3		
TBC	1		
Criptococosis	5		
c) Sepsis	11	1	10
d) Consunción	43	9	34
e) Neoplasias	4	2	2
f) Desconocida	14	2	12
g) No vinculada a VIH	10	0	10
Violenta	3	0	3

CEI/SEIC - Uruguay

análisis se pueden interpretar como una consecuencia de lo observado.

La internación en CTI fue más frecuente en el grupo B ya que en esta etapa estuvo mejor pautada la oportunidad de la internación a la vez que hubo mayor receptividad por parte de esos servicios. El costo por internación de los pacientes en CTI es mayor que el promedio habitual, lo que se relaciona con la medicación y los estudios complementarios requeridos. En la evaluación del beneficio de la asistencia en CTI se destaca que 66% falleció dentro de la unidad, no habiendo sido evaluada la supervivencia de aquellos que fueron dados de alta. La relación costo-beneficio seguramente mejorará cuando se establezcan definiciones más precisas para la internación de estos pacientes en CTI y se dote a los servicios que los atienden habitualmente de una mejor infraestructura que les permita manejar situaciones graves sin necesidad de traslados.

Como patología marcadora o primera complicación del Sida se destaca la neumonía a *Pneumocystis carinii* (NPC) en ambos grupos (29%). En el grupo B adquiere jerarquía la tuberculosis que continúa incrementándose al igual que en otros países <sup>(10)</sup>. La incidencia del sarcoma

de Kaposi ha disminuido en el grupo B siguiendo a una reducción de la frecuencia mundial de esta patología, sin existir una clara explicación al respecto.

Ochenta y cinco pacientes (49%) desarrollaron dos complicaciones mayores en toda la evolución sin diferencias en los grupos establecidos. Las más frecuentes fueron la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la consunción. La tuberculosis está aumentando constituyendo un serio riesgo epidemiológico para la población general y el personal de la salud que atiende a estos pacientes <sup>(11)</sup>.

La neumopatía bacteriana recidivante fue frecuente y debe considerarse frente a cuadros respiratorios exudativos de evolución aguda. En las etapas avanzadas se observan infecciones por gérmenes intrahospitalarios.

En un estudio llevado a cabo en seis centros de patología pulmonar con 1130 pacientes VIH (+) se encontraron 237 episodios de neumonía bacteriana donde predominaban *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Klebsiella pneumoniae*. Esto representó 5,5 casos de neumopatía bacteriana por 100 personas-año, siendo para *Pneumocystis carinii* de 5,1 casos por 100 personas-año. Los episodios de neumonía bacteriana tuvieron una relación inversa con el número

de CD4 sobre todo cuando éstos eran menores de 200 células/mm<sup>3</sup>. La profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol redujo en un tercio el riesgo de neumonía bacteriana <sup>(12)</sup>.

Consideradas en conjunto las micosis profundas también tienen una frecuencia destacada sobre todo la candidiasis esofágica, histoplasmosis y criptococosis diseminadas o localizadas.

Con respecto a las neoplasias oportunistas la incidencia de linfomas no hodgkinianos, y linfoma primario del sistema nervioso central es baja, manteniendo la predominancia el sarcoma de Kaposi.

Como complicaciones no marcadoras de estadio pero frecuentes se destacan: candidiasis cutáneo-mucosa, infecciones del grupo Herpes (H. simple, H. zoster, citomegalovirus), siendo menos frecuentes las ETS, hepatitis B y C, parasitosis intestinal.

Algunas de estas manifestaciones como la candidiasis oral junto con pérdida de peso, sudoración nocturna, pueden constituir elementos predictores de la evolución al estadio Sida <sup>(13)</sup>.

Otras patologías se vinculan a comportamientos de riesgo: flebitis, celulitis, flemones de partes blandas, endocarditis en UDIV o patologías anorrectales en homosexuales masculinos.

Estos pacientes también desarrollan patologías similares a la población general.

De la paraclínica se destaca la anemia, generalmente de causa multifactorial y la linfocitosis menor de 1000 células/mm<sup>3</sup> en el período previo a la muerte. A falta de cuantificación de las subpoblaciones de linfocitos, una linfocitosis menor a 1000 células/mm<sup>3</sup> indica un riesgo cierto a varias complicaciones y un mal pronóstico vital.

En esta serie la media promedio de los linfocitos CD4 fue de 226 células/mm<sup>3</sup> al momento de presentarse la primera complicación marcadora de Sida. 50% de los pacientes tenían menos de 200 células/mm<sup>3</sup> en ese momento.

El Center for Diseases Control (CDC) desde 1993 considera el nivel de CD4 <200 células/mm<sup>3</sup> como criterio diagnóstico de Sida. Esto mejoró el seguimiento de los pacientes con programas médicos y sociales con lo cual mejoró la supervivencia <sup>(14)</sup>.

La aparición de complicaciones definitorias de Sida es variable respecto a los niveles de CD4. En el presente trabajo se muestra el valor promedio de los linfocitos CD4 en el momento de manifestarse el sarcoma de Kaposi, NPC, tuberculosis y toxoplasmosis encefálica como primera complicación. Pero existen comportamientos individuales que hacen que algunos pacientes presenten estas complicaciones con valores de CD4 más elevados en tanto otros recién las padecen con CD4 muy descendidos.

Keet en una cohorte de 148 pacientes con <200

CD4/mm<sup>3</sup> pero sin síntomas marcadores de Sida, comprobó que se mantuvieron libres de síntomas durante una media de 22 meses <sup>(15)</sup>.

La mayor edad y la homosexualidad masculina (probablemente vinculada a reiteradas reinfecciones por VIH) fueron factores de mayor progresión de la enfermedad en un estudio que comparó donantes de sangre, homosexuales, receptores de sangre y hemofílicos <sup>(16)</sup>.

El factor racial fue estudiado por Apolonio en una cohorte de pacientes con linfocitos CD4 <50 células/mm<sup>3</sup> en la cual el promedio de supervivencia fue de 1,34 años, siendo 2,31 para negros, 1,48 para hispanicos, 1,3 para blancos <sup>(17)</sup>. Otros autores han comprobado que las personas de mayor edad tienen una menor supervivencia <sup>(9,18)</sup>, en tanto que no se encontró diferencia racial en la evolución de la enfermedad <sup>(8)</sup>.

En el presente trabajo no se consideró la raza en la evaluación de la supervivencia dado el escaso número de pacientes de raza negra. Existen además elementos vinculables al propio VIH y a la inmunidad del individuo, que juegan un importante rol en la progresión de la enfermedad y por lo tanto en la aparición de complicaciones y tiempo de supervivencia. Dentro de ellos se mencionan la capacidad replicativa del virus, la carga viral celular, las modificaciones histológicas en los ganglios linfáticos, la capacidad de inducir la formación de sincicios, la inhibición viral por parte de los linfocitos CD8, la actividad neutralizante de los anticuerpos específicos en el suero, etcétera <sup>(8,15,19-21)</sup>.

Los enfermos con linfocitosis <1000 células/mm<sup>3</sup> y de CD4 <100 células/mm<sup>3</sup> tienen un mal pronóstico vital. 66% de la casuística tuvo CD4 <100 células/mm<sup>3</sup> en el momento previo a la muerte. Sin embargo, la muerte puede producirse en situaciones en que la inmunodepresión no es tan marcada debido a la gravedad o falta de tratamiento adecuado de la patología complicativa.

Existen varios elementos clínicos y paraclínicos de valor predictivo sobre la aparición de complicaciones o el pronóstico vital. Aunque el nivel de linfocitos CD4 no es un fiel marcador del estado inmunitario, se utiliza para evaluar su deterioro y con ello los riesgos de morbilidad del paciente. La moniliasis oral repetida es un indicador clínico del deterioro inmune.

Los niveles de  $\beta$ -2 microglobulina y las proteínas p24 en suero indican la intensidad de la replicación viral. Cuando existe una coinfección con *Mycobacterium tuberculosis* el valor predictivo de la  $\beta$ -2 microglobulina no es válido <sup>(22)</sup>.

El persistente compromiso del sistema nervioso luego de la infección VIH hace que su deterioro siga un curso paralelo con el inmunitario. Mayeux evaluó los trastornos neuropsicológicos, cognitivos y motrices, identifi-



cándolos como predictores de evolutividad y riesgo de muerte <sup>(23)</sup>.

En una cohorte de pacientes con menos de 50 CD4/mm<sup>3</sup> en la cual se analizan como variables el conteo de linfocitos CD4, nivel de hemoglobina, uso de acyclovir y AZT, se encontró una variación de supervivencia de 8% a 64% en el curso de 2 años <sup>(17)</sup>. Otro estudio mostró que el bajo número de CD4, el diagnóstico de Sida, la mayor edad y el tratamiento con antiretrovirales antes del inicio de la evaluación estuvieron asociados a un incremento del riesgo de muerte en tanto que la profilaxis para *P. carinii* y el inicio de AZT después de comenzado el estudio tuvieron una mejor supervivencia <sup>(8)</sup>.

El tiempo de supervivencia puede evaluarse en relación con diferentes parámetros. A su vez esta medida sirve para evaluar distintos hechos: efectividad de la profilaxis de las patologías más frecuentes, uso de antirretrovirales, cambios en el comportamiento, etcétera.

En el presente trabajo el tiempo de supervivencia se midió a partir de 3 momentos: 1) evidencia clínica de la primoinfección o seroconversión; 2) detección de la serología positiva para VIH; 3) primera complicación marcadora de Sida.

El tiempo de supervivencia a partir de la primoinfección es valioso y preciso. Evalúa todo el curso de la infección, tiene variaciones individuales y también se relaciona con la intervención asistencial. En este trabajo la media fue de 75 meses pero sólo se obtuvo de 16 pacientes. En un estudio canadiense en el que se siguió la evolución a 131 hombres homosexuales después de la primoinfección, a los 103 meses 25% habían fallecido y 37% presentaban Sida <sup>(4)</sup>. Otro seguimiento de 857 hombres y mujeres usuarios de drogas intravenosas o contagiados por vía heterosexual, comprobó que 25% de las mujeres y 23% de los hombres desarrollaron Sida a los 6 años <sup>(24)</sup>.

Un estudio que midió el tiempo entre la seroconversión y la aparición de síntomas marcadores de Sida en una población de hemofílicos, encontró una media entre 12,6 y 16,1 años, según la técnica evaluatoria empleada <sup>(25)</sup>. El seguimiento de una cohorte de 112 pacientes con hemofilia A o B encontró que a los 10 años de la seroconversión 75,8% se mantenían vivos <sup>(26)</sup>.

Remafedi y colaboradores encontraron que la media de supervivencia, en adolescentes de 13 a 21 años, fue de 3 años <sup>(27)</sup>.

El tiempo de supervivencia entre la detección de la serología VIH (+) y la muerte es variable y depende de varios factores ajenos a la propia enfermedad ya que el momento de la detección de la serología positiva depende de: disponibilidad y accesibilidad del estudio, condiciones socio-culturales de la población, programas de promoción de salud, disponibilidad de servicios sanitarios,

etc. En este sentido se cree que la diferencia observada entre los grupos A y B precisamente sirve para medir la mejoría de los factores expresados y otros de orden cultural y sanitario que se están produciendo en los últimos años. En el grupo A muchos de los pacientes cuando ingresaron al SEIC-CEI ya tenían una enfermedad evolucionada y algunos estaban en etapa terminal. En tanto el grupo B tuvo más pacientes con seguimiento en etapas tempranas de la infección en quienes se pudieron realizar tratamientos profilácticos, diagnóstico precoz de las complicaciones, tratamientos supresivos, que permitieron una mayor supervivencia.

En un trabajo donde se siguió una población homosexual masculina VIH(+) con valores menores de 200 CD4/mm<sup>3</sup> pero sin síntomas marcadores de Sida se observó una media de 22 meses libres de síntomas y 41 meses como media de supervivencia <sup>(15)</sup>.

La supervivencia medida luego de la primera complicación también tiene la influencia de diferentes variables que incluyen: tipo de patología, certeza en el diagnóstico y tratamiento precoz, tratamiento de mantenimiento, cuidados personales y condiciones de vida, etcétera. En nuestra casuística el plazo máximo es próximo a los dos años en el sarcoma de Kaposi y candidiasis esofágica.

En el grupo B se observa una mejor supervivencia para neumonía por *P. carinii* y toxoplasmosis cerebral seguramente vinculado a los tratamientos supresivos.

En otro estudio, donde se compara la supervivencia luego de la primera complicación en el período 1983-1986 y 1988-1993 se encontró 28,4 meses para el primero y 38,1 meses para el segundo <sup>(28)</sup>. Esta diferencia también es atribuida al tratamiento más precoz de las complicaciones y a la profilaxis para *P. carinii* <sup>(21,28)</sup>. Un trabajo europeo encontró un promedio de supervivencia de 17 meses, aumentando en los últimos años debido a la prevención de la pneumocistosis <sup>(29)</sup>.

En cuanto al número de complicaciones marcadoras, 27% fallece en la primera complicación. Meldick encuentra que las mujeres tienen una mayor mortalidad en el primer episodio complicativo <sup>(7)</sup>.

A medida que aumenta la supervivencia se incrementa el número de complicaciones, ampliando el espectro de etiologías infecciosas y tumorales paralelamente al deterioro inmune. En este sentido, Bacellar comprueba un aumento de complicaciones neurológicas a medida que se prolonga la supervivencia, a la vez que el uso de tratamientos profilácticos de la infección toxoplásmica y criptocócica aumenta la supervivencia <sup>(30)</sup>.

Independientemente del momento de su aparición en la evolución de la enfermedad VIH, la encefalopatía subaguda, el sarcoma de Kaposi, la tuberculosis, la pneumo-

nía a *P. carinii* y la toxoplasmosis cerebral son los que tienen una mayor supervivencia.

Como ya hemos mencionado, existen elementos del propio individuo y del VIH que pueden modificar la mortalidad<sup>(20,21,31)</sup>. Para el sarcoma Kaposi, Orfanos encuentra una supervivencia promedio de 28 y 14 meses según que los niveles de CD4 sean mayores o menores que 300 células/mm<sup>3</sup>, mejorando la misma en base a diferentes tratamientos<sup>(32)</sup>.

El síndrome de consunción constituye una situación irreversible que inexorablemente lleva a la muerte en dos a tres meses. Una severa deplección de linfocitos CD4 también es un factor ominoso ya que facilita el desarrollo de complicaciones severas que responden mal a los tratamientos o favorecen el fracaso de los planes profilácticos<sup>(17,33)</sup>. Esto tiene importancia en el momento de tomar decisiones terapéuticas y proyectar la forma de cuidados en estos pacientes. La causa de muerte estuvo vinculada fundamentalmente a enfermedades infecciosas y al síndrome de desgaste. Las enfermedades neoplásicas tuvieron baja incidencia y en algunos casos estuvieron asociadas con infecciones sistémicas luego del tratamiento oncológico.

Dentro de las causas no vinculadas al VIH se destaca la muerte accidental o violenta en relación al estilo de vida de parte de esta población. Sin embargo, no se produjeron suicidios.

En el seguimiento de una cohorte 364 pacientes con una mortalidad de 39% se produjeron seis fallecimientos no vinculados a la infección VIH o sus complicaciones, incluyendo tres muertes violentas<sup>(30)</sup>.

## Conclusiones

En el presente análisis se destacan los rasgos epidemiológicos más relevantes de la población de infectados por VIH:

- la transmisión heterosexual o por uso de drogas intravenosas o ambos;
- la accesibilidad a los recursos humanos (equipo multidisciplinario) y, por ende, económicos que cubran las necesidades de atención sanitaria a todos los niveles (primario, secundario y terciario);
- la necesidad y disponibilidad de diagnósticos y tratamientos precoces (supresivos, profilácticos o ambos) que permitan mejorar la supervivencia en cantidad y calidad (reinserción familiar, social y laboral).

## Agradecimiento

Al personal administrativo de CEI/Facultad de Medicina y de admisión de SEIC/Ministerio de Salud Pública, por la colaboración prestada en la búsqueda y recolección de historias clínicas.

## Summary

A survey of the clinical course of HIV infection on the basis of the revision of the clinical history of 172 patients treated at SEIC-CEI deceased within a 9 year period, were considered in an overall pattern, and divided between the first and second part of the period dealt with. It was possible to verify a progressive increase of heterosexual transmission and from the use of i/v drugs (IVDU).

Recorded in the ambulatory control was an average of 2 consultations during the asymptomatic period and eight in the AIDS stage. There was an average of three hospitalizations per patient with a total sojourn of seven weeks. 126% of cases required intensive care. 94% of the sample developed AIDS with *P. carinii* pneumonia as the first most frequent tracer complication followed by tuberculosis.

The most common tracer complications were pneumocystosis, consumption syndrome and tuberculosis.

The levels of CD4 lymphocytes were, on the average, 226 cells/mm<sup>3</sup> at the stage of the first tracer complications of AIDS and of 182 cells/mm<sup>3</sup> at death. At this stage the average Hb was 10,2 g% and lymphocytosis of 1101 cells/mm<sup>3</sup>.

In those cases where it was possible to detect the moment of primo-infection (16 patients) the survival rate was 75 months on the average. Starting from the detection of positive serology, the average survival period was 19 months in the total sample.

The main cause of death was respiratory failure and the main etiology, *P. carinii*. Secondly, consumption and thirdly, intracranial expansive processes. 27% of deaths resulted from the first complication. Ten patients died owing to HIV-unrelated causation.

## Résumé

On analyse l'évolution de l'infection par HIV, en revoyant l'histoire clinique de 172 patients assistés en SEIC-CEI, morts en une période de 9 ans, tout en les considérant globalement et divisés entre la première et la deuxième partie de la période. On constate une augmentation progressive de la transmission hétérosexuelle et par usage de drogues i/v (UDIV).

Au contrôle ambulatoire, il a existé une moyenne de 2 consultations pendant la période asymptomatique et de 8 à la période SIDA.

Il y a eu une moyenne de 3 hospitalisations par patient, à séjour total de sept semaines. 12, 6% ont eu besoin d'assistance au CTI. 94% a développé SIDA, la pneumonie à *P. carinii* étant la première complication la plus fréquente, suivie de la tuberculose.

Les troubles les plus fréquents ont été la pneumocystose, syndrome de consommation et tuberculose.

Les niveaux de lymphocytes CD4 ont été ~ 226 cel/mm<sup>3</sup> au moment de la première complication montrant le SIDA, et de 182 cel/mm<sup>3</sup> à la mort. Pendant cette période, la Hb moyenne fut de 10, 2 g% et la lymphocytose de 1101 cel/mm<sup>3</sup>. Parmi ceux chez lesquels on a connu la primo-infection (16 patients), la survie fut de 75 mois en moyenne. Depuis la détection de la sérologie positive, la survie moyenne fut de 19 mois.

La cause principale de mort a été l'insuffisance respiratoire et la principale étiologie *P. carinii*. En deuxième lieu, la consommation et en troisième lieu, les processus expansifs intracrâniens. 27% des morts, ont été une conséquence du premier trouble. 10 patients sont morts pas à cause du HIV.

## Bibliografía

1. Ministerio de Salud Pública (Uruguay). Datos epidemiológicos de la Infección VIH/Sida. Programa Nacional de ETS/VIH-Sida. Junio 1985. Informe mensual. Montevideo: MSP, Junio 1985.
2. Hoover D. Long-term survival without clinical AIDS after CD4+ counts fall below 200/10<sup>6</sup> / liter. *AIDS* 1995; 9(2): 145-52
3. Persson L, Gulberg B, Hanson S et al. HIV infection: social net work, social support and CD4 lymphocyte values in infected homosexual men in Malmö, Sweden. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48: 580-5.
4. Hogg R, Strathdee S, Craib K, O'Shaughnessy MV, Montaner J, Schechter M. Lower socioeconomic status and shorter survival following HIV infection. *Lancet* 1994; 344(10): 1120-4.
5. Sampson J, Neaton J. On being poor with HIV. *Lancet* 1994; 344(10): 1100-1.
6. Guenter P, Muurahainen N, Simons G, Kosok A, Cohen GR, Rudenstein R et al. Relationships among nutritional status, disease progression, and survival in HIV infection. *J Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1993; 6(10): 1130-8.
7. Melnick S, Sherer R, Louis TA, Rodríguez EM, Lackman C, Capps L et al. Survival and disease progression according to gender of patients with HIV infection. *JAMA* 1994; 272: 1915-21.
8. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* 1995; 333(12): 751-6.
9. Kaplan J, Masur H, Holmes K, Wilfert C, Sperling R, Trapnell C. Guidelines of the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: an overview. *Clin Infect Dis* 1995; 21(51): 512-31.
10. Cantwell MF, Snider DE (Jr), Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985-1992. *JAMA* 1994; 272: 535-9.
11. Zaza S, Blumberg HM, Beck-Sagué C, Haas WH, Woodley ChL, Pineda M et al. Nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis*: Role of health care workers in outbreak propagation. *J Infect Dis* 1995; 172: 1542-9.
12. Hirschtick R. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333(9): 845-51.
13. Rabeneck L, Crane MM, Risser JM, Lacke CE, Wray NP. A simple clinical staging system that predicts progression to AIDS using CD4 count, oral thrush, and night sweats. *J Gen Intern Med* 1993; 8(1): 5-9.
14. Chaisson RE, Stanton DL, Gallant JE, Rucker S, Bartlett JG, Moore RD. Impact of the 1993 revision of the AIDS case definition on the prevalence of AIDS in a clinical setting. *AIDS* 1993; 7(6): 857-62.
15. Keet IP, Krol A, Koot M, Roos MT, de Wolf F, Miedema F et al. Predictors of disease progression in HIV-infected homosexual men with CD4+ cells < 200 x 10<sup>6</sup>/L but free of AIDS-defining clinical disease. *AIDS* 1994; 8(11): 1577-83.
16. Operskalski EA, Stram DO, Hang L, Zhou Y, Donegan E, Busch MP et al. Human immunodeficiency virus type I infection: relationship of risk group and age to rate of progression to AIDS. *J Infect Dis* 1995; 172: 648-55.
17. Apolonio E. Prognostic factors in human immunodeficiency virus-positive patients with CD4+ lymphocyte count < 50 ml. *J Infect Dis* 1995; 171(4): 829-36.
18. Martin JN, Colford JM Jr, Ngo L, Tager IB. Effect of older age on survival in human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Am J Epidemiol* 1995; 142(11): 1221-30.
19. Hanson DL, Horsburgh CR (Jr), Fann SA, Havlik JA, Thompson SE. Survival prognosis of HIV-infected patients. *J Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1993; 6(6): 624-9.
20. Cao Y, Qin L, Zhang L. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type I infection. *N Engl J Med* 1995; 332(1): 201-8.
21. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, Graziosi C, Cohen OJ, De Marest JF. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332(4): 209-15.
22. Kennedy N, Whitelaw FM, Gutmann J, Berger L, Uiso L, Ngowi FI et al. Clinical features and serum beta 2-microglobulin levels in HIV-1 positive and negative Tanzanian patients with tuberculosis. *Inter J STD AIDS* 1995; 6(4): 278-83.
23. Mayeux R, Stern Y, Tang MX, Todak G, Marder K, Sano M et al. Mortality risks in gay men with human immunodeficiency virus infection and cognitive impairment. *Neurology* 1993; 43(1): 176-82.
24. Lepri A. HIV disease progression in 854 women and men infected through infecting drug use and heterosexual sex and followed for up to nine years from seroconversion. *Br Med J* 1994; 309(12): 1537-42.
25. Chiarotti F, Palombi M, Schinaia N, Ghirardini A, Bellocchio R. Median time from seroconversion to AIDS in

- Italian HIV-positive haemophiliacs: different parametric estimates. *Stat Med* 1994; 13(2): 163-75.
26. **Santagostino E, Gringeri A, Cultraro D, Tradati F, Siracusano L, Marinoni A et al.** Factors associated with progression to AIDS and mortality in a cohort of HIV-infected patients with hemophilia followed up since seroconversion. *Cell Molec Biol* 1995; 41(3): 371-80.
27. **Remafedi G, Lauer T.** Survival trends in adolescents with human immunodeficiency virus infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(10): 1093-6.
28. **Osmond D, Charlebois E, Lang W, Shboski A, Moss A.** Change in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *JAMA* 1994; 271(14): 1083-7.
29. **Lundgren JD, Pedersen C, Clumeck N.** Survival differences in European patients with AIDS, 1979-1989. *Br Med J* 1994; 308: 1068-73.
30. **Bacellar HB.** Temporal trends in the incidence of HIV-I-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. *Neurology* 1994; 44(10): 1892-900.
31. **Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, Blattner WA, Wiesner D, Eyster ME et al.** Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA* 1995; 274(7): 554-8.
32. **Orfanos CE, Husak R, Wolfer U, Garbe C.** Kaposi's sarcoma: a reevaluation. *Recent Results Cancer Res* 1995; 139: 275-96.
33. **Saah A.** Predictors for failure of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *JAMA* 1995; 273: 1197-202.