



11219
7
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"**

**ANALISIS DEL PERIODO DE LATENCIA
CONDICIONAL Y CUADRO CLINICO DE
PACIENTES CON INFECCION POR VIH-1
ASOCIADO A TRANSFUSION SANGUINEA**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO

EN LA ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGIA

P R E S E N T A

DR. PATRICIA AMALIA VOLKOW FERNANDEZ

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

DICIEMBRE 1990



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 está 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.

INTRODUCCION

En abril de 1982, se notificó el primer caso de infección por virus de la inmunodeficiencia tipo 1 (VIH-1) relacionado a transfusión sanguínea (1), y quedó establecida la transfusión de productos sanguíneos como vía de transmisión del VIH-1 (2). A partir de entonces, se han publicado varios estudios en los que se calcula el período de latencia o incubación, definido como el tiempo que transcurre desde la infección, o sea la transfusión, hasta el desarrollo del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (3-7). Los resultados son controversiales, con valores medios estimados desde 4.5 a 15 años, dependiendo de la población y del método estadístico utilizado. De hecho, se han observado diferencias sustanciales en el período de incubación, dependiendo de la evolución de la infección por VIH en la población de donadores (8). Giescke et al. (9) encuentra en la población sueca que 23% de los pacientes infectados con VIH-1 por transfusión sanguínea ha desarrollado SIDA cuatro años después de la transfusión de sangre, período más corto que el de la población de hemofílicos estudiada por el mismo autor. Lagakos et al. (10-11) utiliza un método estadístico no paramétrico en 844 casos de SIDA por transfusión de sangre, en donde encuentra que el período medio de incubación es de 6.7 años.

En México, los casos de SIDA por transfusión sanguínea son numerosos; representan 14.7% del número total de casos notificados a CONASIDA (Tabla 1); 70% de los casos de SIDA en mujeres y 7.4% de los casos en hombres (12). A partir de 1987 se ha observado un rápido incremento en el número de casos asociados a transfusión de sangre (Figura 1).

El gobierno mexicano estableció en mayo de 1986 el escrutinio obligatorio de anticuerpos anti-VIH-1 en todos los productos de sangre y la notificación obligatoria de los donadores positivos al Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS), organismo dependiente de la Secretaría de Salud (13). De acuerdo a resultados del CNTS, entre mayo y noviembre de 1986 se observó una prevalencia de seropositividad al VIH-1 mucho menor entre los donadores voluntarios (0.4%) comparada con la de los donadores remunerados (7.0%) (24). Un estudio efectuado en este grupo con alta prevalencia de infección por VIH-1 indicó que los donadores remunerados probablemente se infectaron durante el proceso de donación de plasma, quizá por la re-utilización de equipo desechable (14). Debido a esta alta prevalencia de seropositividad en los donadores remunerados, la Secretaría de Salud prohibió la comercialización de la sangre en México a partir de mayo de 1987 (15).

El estudio de pacientes con infección por VIH secundaria a transfusión sanguínea permite conocer con bastante precisión la fecha de infección y por lo mismo estimar el período de latencia desde la primoinfección hasta el desarrollo de SIDA.

Los objetivos del presente trabajo fueron conocer el período de latencia en un grupo de pacientes infectados por VIH-1 en México estudiados entre 1986-1990, quienes desarrollaron SIDA asociado a transfusión sanguínea; obtener la distribución de la sobrevida posterior a la transfusión de productos sanguíneos contaminados con VIH-1; y, finalmente, definir las características clínicas y epidemiológicas de este grupo de alto riesgo en nuestro país.

METODOS:

Se revisaron en forma retrospectiva todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de infección por VIH-1, entre abril de 1987 y abril de 1990, de tres diferentes hospitales de la Ciudad de México (Instituto Nacional de la Nutrición, Instituto Nacional de Cancerología y Hospital Central Sur de Petroleos Mexicanos). Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con infección por VIH-1 e historia de transfusión de productos sanguíneos. Se excluyeron del análisis los sujetos en los que se desconocía la fecha de transfusión, pacientes que hubiesen recibido múltiples transfusiones en diferentes períodos, aquellos con antecedentes de prácticas homosexuales o drogadicción intravenosa y a los hemofílicos.

Sólo los pacientes que reunían los criterios establecidos por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) para la definición de estadio IV de infección por VIH (16) se incluyeron en el análisis del período de distribución de latencia condicional y sobrevida media después de diagnóstico de SIDA. El primero se calculó utilizando un método no paramétrico basado en la distribución de latencia condicional, esto es, teniendo un evento ya sucedido (el diagnóstico de SIDA) se observa su presentación durante un tiempo establecido (10). La sobrevida media después del diagnóstico de SIDA y la sobrevida global de la población infectada con VIH-1 por transfusión sanguínea se calculó por el método de Kaplan- Meier (17).

Se obtuvo además un análisis demográfico, epidemiológico y de las características

clínicas de cada caso; finalmente se compararon las manifestaciones clínicas de la infección por VIH-1 con un grupo de 107 pacientes expuestos al VIH-1 por vía sexual. Las diferencias en proporciones se obtuvieron a través del método de X^2 , valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Para valores menores de cinco, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS:

Se identificaron 58 personas infectadas por VIH-1 e historia de transfusión sanguínea; 11 de estos se excluyeron del estudio, dos hemofílicos, seis con historia de transfusiones múltiples, uno con antecedente de prácticas homosexuales y en dos no se precisó la fecha de la transfusión. De los 47 pacientes infectados por transfusión sanguínea que reunieron los criterios de inclusión, sólo 39 presentaron los criterios del CDC para diagnóstico de estadio IV. El grupo de pacientes con estadio IV de infección por VIH incluyó 13 hombres y 26 mujeres, con una proporción hombre:mujer de 1:2. El promedio de edad fue de 38.8 años con margen de 2 a 76 años.

Todos los pacientes desarrollaron SIDA dentro de los 48 meses después de la transfusión: 3% en los primeros 12 meses después de la transfusión, el 50% lo hizo después de 9 meses, las tres-cuartas partes a los 3 años y el restante a los 4 años. El período de distribución de latencia en esta población se ilustra en la Figura 2.

La sobrevida media después de establecido el diagnóstico de SIDA fue de 9 meses, (Figura 3). Esta figura también muestra que 75% de los pacientes murió en el primer año después del diagnóstico.

En la Figura 4 se presenta la curva de sobrevida posterior a la transfusión de sangre contaminada con VIH-1 en el total de la población estudiada en estos tres hospitales. La sobrevida media después de la transfusión con VIH-1 fue de 48 meses.

Treinta y siete (94.9%) de estos enfermos presentaron algún tipo de infección

oportunista y sólo tres (7.7%) presentaron alguna neoplasia asociada a VIH-1; en todos ellos se trató de linfoma no-Hodgkin de alto grado de malignidad. No se documentó ninguna otra neoplasia asociada a VIH-1, incluyendo sarcoma de Kaposi. El síndrome de desgaste se presentó en 26 (66.7%) pacientes. Veintiocho (71.8%) de los pacientes presentaron candidiasis oral, en 9 casos (23%) con compromiso del esófago. Otras infecciones detectadas fueron: neumonía por *Pneumocystis carinii* en ocho (20.5%), *Cryptosporidium* en 10 (25.6%), *Isospora belli* en tres (7.7%), toxoplasmosis en dos (5.1%), un solo caso de infección por *Cryptococcus neoformans* (2.6%), tuberculosis en cuatro (10.3%), infección diseminada por micobacterias atípicas en tres (7.7%), coccidioidomicosis diseminada en uno (2.6%), Herpes zoster en ocho (20.5%) y herpes mucocutáneo en cinco (13%). No se documentó infección por citomegalovirus (CMV) ni por *Histoplasma capsulatum* en ningún caso. En dos casos se efectuó diagnóstico de angiomatosis bacilar por biopsia. Tres (7.7%) pacientes presentaron manifestaciones del sistema nervioso asociadas a infección por VIH-1 (Tabla 2).

En la Tabla 3 se muestra la comparación entre los diferentes grupos de pacientes. Se observaron diferencias significativas en la prevalencia de Herpes zoster y Sarcoma de Kaposi; en relación a Herpes zoster consideramos que esta diferencia es debido a que este no era un dato recabado sistemáticamente en el inicio de la epidemia.

DISCUSION

Diversos estudios han pretendido definir el período de incubación del SIDA en diferentes grupos de riesgo (18-24) (Tabla 3). Los pacientes con transmisión del VIH-1 por vía sexual y los hemofílicos parecen tener una tasa similar de progresión de la infección hacia el SIDA (9).

El período de incubación en los pacientes con SIDA por transfusión sanguínea parece ser más corto (8,9); posibles explicaciones a este hallazgo podrían ser que la cantidad del inóculo de VIH-1 es mayor, o por la presencia de cofactores potencialmente inmunosupresores como CMV, o por variaciones de la cepas de VIH como lo sugiere Ward *et al* (8).

En México, durante 1985 y 1986 una tercera parte de la sangre transfundida provino de donadores remunerados, con una seropositividad en este grupo de 7.24% (25). Un estudio epidemiológico realizado en esta población reveló que el riesgo de seropositividad al VIH-1 se incrementaba significativamente con la frecuencia en el número de donaciones de plasma, que llegó a ser hasta de 12 veces por mes (14).

Todos los pacientes estudiados fueron transfundidos entre 1985 y junio de 1987 y en su mayoría recibieron sangre o derivados que provenían de donadores remunerados; no fue posible obtener información de los donadores, ya que frecuentemente los datos de identificación personal eran falsos.

La distribución del período de latencia condicional obtenido en este análisis fue más

corto que el observado en otras poblaciones (8,9,11), dado que todos desarrollaron SIDA en los 48 meses después de la transfusión. Este corto período de incubación y curso acelerado de la enfermedad puede estar asociado a las características particulares de la población de donadores remunerados en nuestro país. Esto se basa en estudios epidemiológicos que indican que estas personas se infectaron en la mitad de la década de los ochenta, y que muchos de estos donadores remunerados donaron sangre o plasma en el período inmediato a la infección, donde la antigenemia es mayor (26). Probablemente se trato de unidades con un mayor inóculo lo que podría ser una explicación parcial a esta rápida evolución, aunque esto es solamente especulativo.

Esta observación encuentra apoyo en el rápido incremento de la prevalencia de SIDA asociado a transfusión sanguínea observado desde 1987 a agosto de 1990 (27). Si el período de incubación en los pacientes transfundidos es mas corto que el observado en los otros grupos de riesgo, es de esperar un decremento a partir de 1993 de los casos de SIDA asociados a transfusión de productos sanguíneos contaminados con VIH-1 en México.

La sobrevida una vez establecido el diagnóstico de SIDA asociado a transfusión sanguínea, es similar a la observada en nuestro país en otros grupos de riesgo (28).

Existen limitaciones en nuestro estudio, ya que no comprende la población total de casos de SIDA asociados a transfusión sanguínea en el país. Sin embargo, creemos que se trata de una muestra representativa, ya que los tres hospitales incluidos son centros de referencia para la atención de pacientes con infección por VIH y el total estudiado representa el 7.5% del total de paciente transfundidos en el país notificados a la DGE en mayo de 1990 (12).

Nuestros resultados indican que el período de incubación en este grupo de riesgo es menor en México al observado en otros países (8-9). Este hallazgo apoya lo reportado previamente en relación a que la vía de exposición es un factor pronóstico en la evolución de la infección por VIH-1 (24).

En relación al cuadro clínico, destaca un bajo porcentaje de tuberculosis comparado a lo informado en nuestro país por otros grupos (28-30), y un alto porcentaje de síndrome de desgaste, considerada la forma de presentación más frecuente en México (31). Con respecto a la infección por CMV, no es posible establecer la verdadera prevalencia de infección por este agente dada la dificultad diagnóstica de esta entidad, aunado a que no se incluyeron los estudios de necropsia.

La ausencia de sarcoma de Kaposi puede deberse a que el número de pacientes del sexo masculino es muy reducido y esta es una neoplasia informada casi exclusivamente en hombres (32), posiblemente asociado a la ausencia de un cofactor transmitido por vía sexual como ha sido propuesto por algunos autores (33,34). Y por último, cabe señalar que el período de incubación media para el sarcoma de Kaposi ha sido calculado en 6.5 años (35), y los pacientes con SIDA adquirido por transfusión desarrolla tempranamente otras manifestaciones de infección por VIH-1 y un alto porcentaje fallece tempranamente a consecuencia de estas.

Los resultados de este trabajo sugieren que en nuestro país, la vía de exposición al VIH-1 tiene implicaciones pronósticas en la historia natural de esta infección y que en México la infección por VIH-1 postransfusional tiene un curso más rápido que en otros países, lo cual está relacionado probablemente a las características de la población de

donadores remunerados. Este curso acelerado modifica el panorama clínico parcialmente, ya que si bien la distribución de infecciones oportunistas es similar a lo reportado por otros (Tabla 4), la aparición de complicaciones de larga latencia como el sarcoma de Kaposi se encuentra ausente.

BIBLOGRAFIA:

1. CDC. Possible transfusion-associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)-California. MMWR 1982; 10;31:652-654.
2. Curran JW, Lawrence DN, Jaffe HW, et al: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusion. N Engl J Med 1984;310:69-75.
3. Peterman TA. Curran JW. et al. Transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome in the United States. JAMA 1985; 254:2913-17.
4. Lui KJ, Bregman D. et al. A model-based approach for estimating the mean incubation period of transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome. Proc. Nat Acad Sci USA 1986; 830: 3051-3055.
5. Medley GF. Anderson RM. Cox DR. Billard L. Incubation period of AIDS in patients infected via blood transfusion. Nature 1987; 328:718-19.
6. Kalbfleisch JD. Lawless JF. Estimating the incubation period of AIDS. Nature 1988; 333:504.
7. Medley GF. Anderson RM. Estimating the incubation period of AIDS (reply). Nature 1988; 333:504-505.
8. Ward JW Holmberg SD. et al. The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1989; 321:947-52.
9. Giesecke J. Stigendal L. et al. Incidence of symptoms and AIDS in 146 Swedish haemophiliacs and blood transfusion recipients infected with human immunodeficiency virus.

Br Med J 1988; 297:99-102.

10. Lagakos Se, Barraj LM, DeGruttola. Nonparametric analysis of truncated survival data, with application to AIDS. *Biometrika* 1988; 75:515-23.

11. Lagakos SW, Gruttola VD. The conditional latency distribution of AIDS for persons infected by blood transfusion. *J AIDS* 1989; 2:84-87.

12. Boletín Mensual del SIDA. Dirección General de Epidemiología. 1990, 4:888-897.

13. Diario Oficial. México Abril 1986.

14. Avila C, Valdespino JL, et al The epidemiology of HIV transmission among paid donors, Mexico City, Mexico. *AIDS* 1989; 3:631-633.

15. Diario Oficial. México Mayo 1987.

16. CDC. Revision of the CDC Surveillance Case Definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; (Supp) 36: 1S-15S.

17. *Statistics in Medicine*, Colton T. Little Brown Co. Boston Mass. 1974.

18. Moss AR, Carlson J, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related condition: three follow up of the San Francisco General Hospital cohort. *Br Med J* 1988; 296:745-50.

19. Lifson AR, Hessel N, Rutherford G, et al Natural history of HIV infection in a cohort of homosexual and bisexual men. (Abstract) *Proceedings of the Sixth International Conference on AIDS*. San Francisco Cal. USA. 1990; Th.C.33 pag. 142.

20. Jason J, Lui K, et al. Risk of developing AIDS in HIV-infected cohorts of hemophilic and homosexual men. (Abstract). *Proceedings of the third international conference on AIDS*. Washington DC. USA. 1987; 4139.

21. Muñoz A. Wang MC et al. (Abstract) Proceedings of the third International Conference on AIDS. Washington DC USA. 1987; 4129.
22. Randall AC. Read S et al. Outcomes of HIV infection in a cohort of male homosexual contacts of men with AIDS or ARC. (Abstract) Proceedings of the third Conference on AIDS. Washington DC. USA 1987; 4140.
23. Ragni MV. Kingsleecey LA. Cumulative risk for AIDS and other HIV outcomes in a cohort of hemophiliacs in western Pennsylvania. *J AIDS* 1990; 3:708-13.
24. Lifson A.R. Rutherford GW. Jaffe HW. The natural history of human immunodeficiency virus infection. *J Inf Dis* 1988; 158:1360-1367.
25. Domínguez JL. Morales C. Romo GE. Prevalence of serum positivity for HIV in plasma and blood donors. (Abstract) Proceedings of the forth International Conference on AIDS Stockholm Sweden. 1988. 4089.
26. Gaines H. Von Sydow M. Sönnberg A. et al. Antibody response in primary human immunodeficiency virus infection. *Lancet* 1987; i:1249-53.
27. Volkow P. Ponce de Leon. Mohar et al. The conditional incubation distribution and survival in a group of transfusion associated AIDS cases seen in Mexico City. (Abstract) Proceedings of the Sixth International Conference on AIDS. San Francisco Cal. USA. 1999; TH.C. 635.
28. Ponce de Leon S. Ruiz-Palacios G. et al. Los primeros cinco años de la epidemia de SIDA en México. *Salud Pública de México* 1988; 30:544-54.
29. Cano C, Villareal C. Urdez E. et al. Reporte de 131 casos de SIDA en el Hospital de Infectología, Centro Médico la Raza, IMSS. *La Rev Med IMSS* 1988; 40:23-34.

30. Romo J, Salda F, Higuera F et al. Inmunodeficiencia retroviral adquirida. Revisión de 140 casos. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1989; 52:14-21.
31. Mohar A. The epidemiology of chronic infection with Epstein-Barr virus and Human Immunodeficiency virus Type one. Doctoral Thesis Harvard School of Public Health, Boston Mass. 1990.
32. Chachoua A, Friedman-Kien A. et al. Prognostic factors and staging clasification of patients with epidemic Kaposi's sarcoma. *J Clin Onco* 1989; 7:774-780.
33. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among patients with AIDS: a sexual transmitted infection? *Lancet* 1990; 335:123-8.
34. Levin A. Therapeutic approaches to neoplasms in AIDS. *Rev Inf Dis* 1990; 12:938-43.
35. Lifson A, Rutherford GW et al. Kaposi's sarcoma in a cohort of homosexual and bisexual men. *Am J Epidemiol* 1990; 131:221-31.

Prevalencia de Casos de SIDA Asociados a Transfusión Sanguínea, México 1987-1990

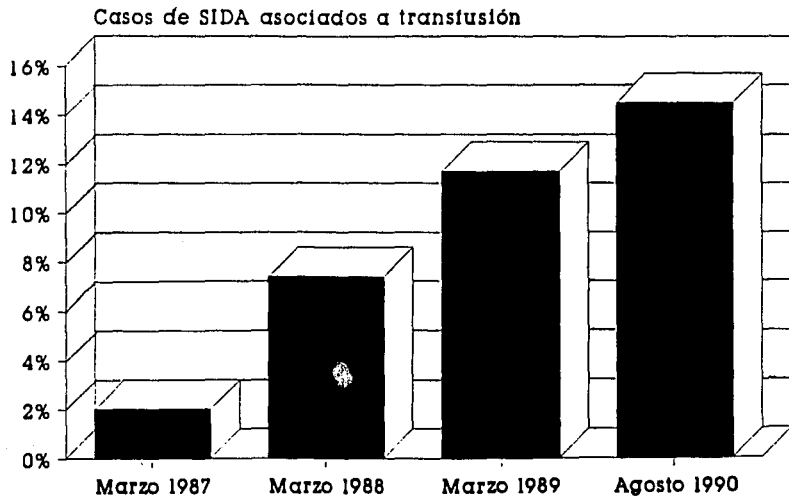


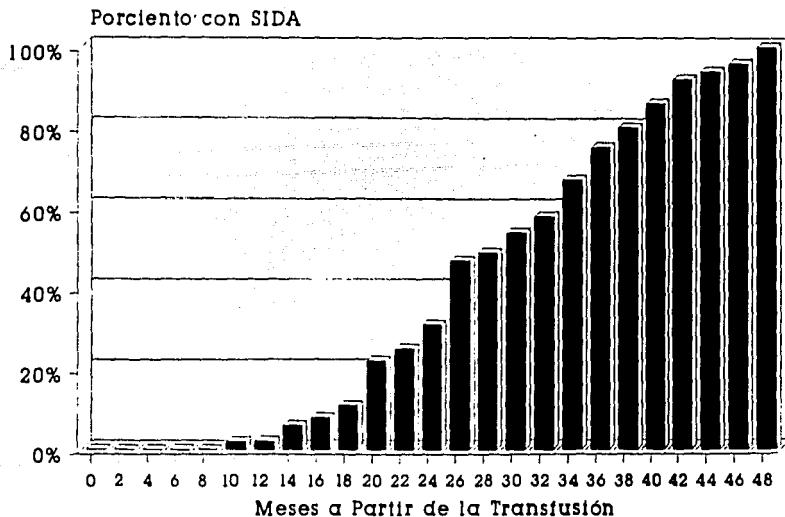
Figura 1

Número Acumulado de Casos de SIDA Asociados a Transfusión Sanguínea en México, 1987-1990

Fecha	No. Total Casos	Transfusión	Hemofílicos
		No. (%)	No. (%)
Marzo 1987	344	7 (2.0)	6 (1.7)
Marzo 1988	1233	74 (7.4)	30 (3.0)
Marzo 1989	2351	274 (11.7)	53 (2.1)
Marzo 1990	3944	552 (13.9)	68 (1.7)
Agosto 1990	4941	716 (14.5)	82 (1.6)

Tabla I

Distribución del Período de Latencia Condicional en Pacientes Transfundidos



**DISTRIBUCION DE SOBREVIDA DESPUES DEL
DIAGNOSTICO DE SIDA.**

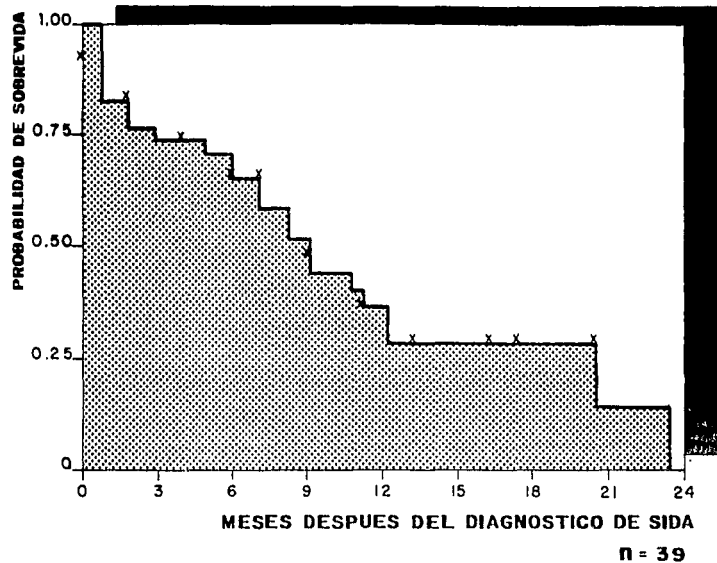


fig. 3

**CURVA DE SOBREVIDA POSTERIOR A LA
TRANSFUSION DE SANGRE CONTAMINADA CON VIH-1**

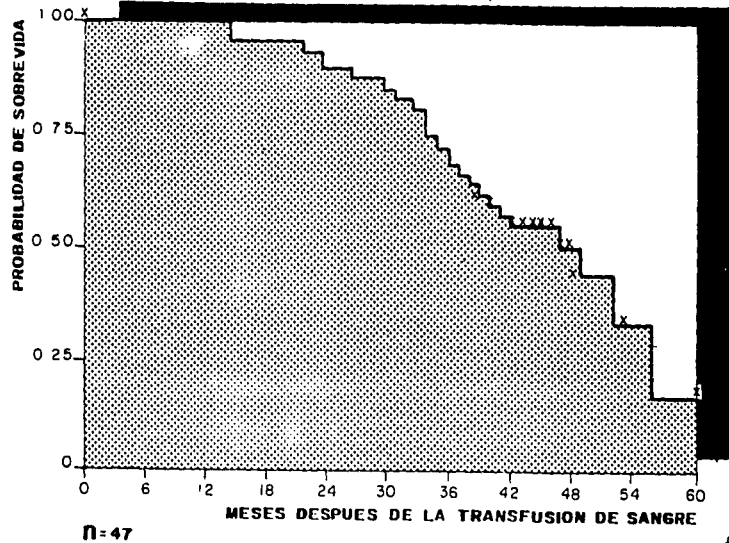


fig. 4

Cuadro Clínico en Pacientes Infeccionados con VIH-1 por Transfusión Sanguínea

	No. pacientes	%
Infecciones oportunistas	37	94.9
Candidiasis oral	28	71.8
Candidiasis esofágica	9	23.0
<i>Pneumocystis carinii</i>	8	20.5
<i>Cryptosporidium</i>	10	25.6
<i>Isospora belli</i>	3	7.7
<i>Toxoplasma gondii</i>	2	5.1
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4	10.3
<i>Mycobacterias sp.</i>	3	7.7
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	2.6
<i>Coccidioides immitis</i>	1	2.6
Herpes zoster	8	20.6
Herpes simple	5	13.6
Neoplasias		
Linfoma no-Hodgkin	3	7.7
Sarcoma Kaposi	0	0.0
Síndrome de Desgaste	26	66.7
Neuro-SIDA	3	7.7

Prevalencia de Complicaciones Asociadas a VIH-1 en Dos Grupos de Pacientes, Análisis Comparativo

	INNSZ (107)	Transfundidos (39)	p
	%	%	
Infecciones Oportunistas			
<i>Candida sp.</i>	65	72	0.04
<i>Cryptococcus neoformans</i>	12	8	0.11
<i>Histoplasma capsulatum</i>	4	0	0.57
<i>Coccidioides immitis</i>	0	3	0.27
<i>Pneumocytis carinii</i>	22	23	0.89
<i>Cryptosporidium</i>	25	25	0.96
<i>Toxoplasma gondii</i>	8	5	0.72
<i>Isospora belli</i>	8	8	1.00
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		10	*
<i>Mycobacterium sp.</i>	30	8	*
Herpes-zoster	7	21	0.03**
Herpes simple	22	14	0.31
Citomegalovirus	34	0	*
Neoplasias			
Sarcoma de Kaposi	47	0	0.4+E6**
Linfoma no-Hodgkin	5	8	0.38

Tabla 3.

* No fue calculado.

** Estadísticamente significativo.

Progresión a SIDA en estudios con fecha conocida de seroconversión.

Cohorte	No.	Año									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Porcentaje											
Hemofílicos											
E.U.A	304		3	2	5	10	15	19	29		
Suecia	98			0	1	5	9				
Reino Unido	104									31	
Hombres homosexuales											
San Francisco	184		2		10		23		37		48
MACS	227			8							
Vancouver	96					15					
Transfundidos											
E.U.A	71								36		
Suecia	48			16	23	29					
E.U.A. Ward(1)	31			30	52				82		
(2)	31				10				42		
Lagakos*	844			8			38	60			
México*	39		31	75	100						

*Estimación condicional

TABLA 4

**Agradecimientos: Esteban Volkow, Palmira Fernández, Dr.
Guillermo Ruiz Palacios, Dr. Juan Calva, Dr. Rogelio Pérez Padilla,
Dr. Jose Sifuentes-Osorio y Dr. Francisco Quiñones.**