

124

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO.



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

MORTALIDAD EN PACIENTES CON SIDA EN EL HOSPITAL GENERAL DE  
MÉXICO EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

T E S I S.

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA.

P R E S E N T A:

DRA. KARLA YASMIN LOPEZ MARTINEZ.

ASESOR: DR. CESAR RIVERA BENITEZ



DIRECCION DE ENSEÑANZA

AGOSTO 2002.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

**MORTALIDAD EN PACIENTES CON SIDA EN EL HOSPITAL GENERAL DE  
MEXICO EN LA ERA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.**

AUTOR

  
DRA. KARLA YASMIN LOPEZ MARTINEZ.

  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.  
DR. CESAR RIVERA BENITEZ

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

# INDICE.

I.- INTRODUCCION.	
a) Epidemiología de la infección VIH/SIDA.	01
b) Situación de la enfermedad por VIH/SIDA en México	02
c) Mortalidad por SIDA en México	03
d) Etiología	04
e) Fisiopatogenia	07
f) Historia natural de la enfermedad	08
g) Clasificaciones	10
h) Infecciones oportunistas y SIDA	13
i) Tratamiento antirretroviral	14
II.- Mortalidad en pacientes con SIDA sin seguridad social en la era de la terapia antirretroviral.	
a) Justificación	16
b) Objetivo General	16
c) Diseño del estudio	16
d) Material y métodos	17
III.- Resultados	18
IV.- Anexos	
V.- Discusión	20
VI.- Conclusiones	21
VIII.- Bibliografía	22

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION.

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se reconoció por primera vez en 1981 entre hombres homosexuales en los Estados Unidos de América.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus humano, descubierto en 1983 y del cual se han identificado dos subtipos: VIH-1 y VIH-2. El VIH produce en el individuo una infección crónica con destrucción progresiva y persistente del sistema inmune.

El SIDA es una enfermedad causada por el VIH, se caracteriza por una deficiencia grave del sistema inmunológico y se manifiesta por una variedad de procesos infecciosos y neoplásicos oportunistas.

Al parecer la propagación extensa del SIDA comenzó a fines del decenio de 1970 y comienzos del de 1980 entre hombres y mujeres sexualmente promiscuos en África oriental y central, y entre hombres homosexuales y bisexuales en determinadas zonas urbanas de las Américas, Europa occidental, Australia y Nueva Zelanda. (1. En la actualidad el virus se está transmitiendo en todos los países. Más del 95% de las personas infectadas por el VIH viven en el mundo en desarrollo, y es en estos países en los que se ha producido el 95% de todas las defunciones causadas por el SIDA, sobre todo en adultos jóvenes que, en condiciones normales, se encontrarían en edades de máxima actividad productiva y reproductiva(2)

A finales del 2000, ONUSIDA ha estimado que a nivel mundial existían 36.1 millones de personas con VIH, de los cuales 34.7 millones eran adultos, 16.4 millones mujeres, y 1.4 millones menores de 15 años. La región más afectada es la África Subsahariana en donde se concentra más del 70% de las infecciones totales. América Latina con una epidemia más reciente tiene ya 1.4 millones de infecciones. Durante el año de 1999, se estima que ocurrieron 5.3 millones de nuevas infecciones por VIH, 4.7 millones en adultos, 2.2 millones en mujeres y 600 mil en menores de 15 años. Esto significa que cada minuto se infectan por el VIH diez personas en todo el mundo.

El número acumulado de defunciones a causa del SIDA asciende a 21.8 millones, de las cuales 17.5 millones corresponden a adultos, 9 millones a mujeres, y 4.3 millones a menores de 15 años. Asimismo, se estima que, durante el año 2000, ocurrieron 2.8 millones de defunciones por SIDA, 2.5 millones en adultos, 1.3 millones en mujeres, y 500 mil en menores de 15 años. De hecho, el



SIDA ha pasado a ser la cuarta causa de muerte en todo el mundo, pero la primera causa para el Continente Africano.

De acuerdo con las últimas estimaciones de infecciones en adultos de 15 a 49 años, y considerando al Continente Americano en su conjunto, alrededor de una de cada 200 personas (0.56%) se encuentra infectada por HIV al iniciar el presente milenio. En el ámbito de América Latina y la región del Caribe, se estimó que en 1999 se infectaron 567 personas por día, lo cual implica que muchos de esos hombres, mujeres y niños morirán en la siguiente década, uniéndose a las 557 mil muertes ocasionadas por el SIDA en las últimas dos décadas. (3)

Considerando el número total de casos reportados, México ocupa el tercer lugar en el Continente Americano, después de Estados Unidos y Brasil, sin embargo, considerando la tasa de incidencia anual se ubica en el decimocuarto sitio entre el Continente Americano y el sitio setenta y dos a nivel mundial.

La tasa de prevalencia del VIH en población adulta de 15 a 44 años de edad, México registra una relativamente baja del 0.29%, sobre todo si se le compara con los países cercanos, en los cuales se registran cifras más elevadas como Belice (2.01%), Guatemala (1.38%), Honduras (1.92%) y los propios Estados Unidos (0.61%) (4)

### **Situación en México.**

El primer caso de Sida en México fue diagnosticado en 1983. Después de crecimiento inicial lento, a partir de la segunda mitad de la década de los ochenta, la epidemia registró un crecimiento exponencial, al inicio de la década de los noventa este crecimiento se amortiguó, mostrándose una aparente tendencia hacia la estabilización de 1994 a la fecha, con alrededor de 4100 casos nuevos al año.

Desde el inicio de la epidemia hasta el 30 de diciembre del año 2000, en México se han registrado de manera acumulada 47,617 casos de SIDA, sin embargo, debido a los fenómenos de retraso en la notificación y el subregistro, se considera que en realidad pueden existir alrededor de 64,000 casos. Se calcula, asimismo, que existen entre 116 y 177 mil personas infectadas por HIV, con una estimación media de 150 mil, de los cuales entre 42,000 y 60,100 se concentran en el grupo homosexual; entre 69,000 y 109,350 en población heterosexual adulta; 190 a 230 en

mujeres trabajadoras sexuales; 1,900 a 2,890 en usuarios de drogas intravenosas; y entre 3.000 y 4,550 en población reclusa.

La transmisión sexual ha sido la causante del 86.7% de los casos acumulados de SIDA en México, de los cuales 61.8% corresponden a Homosexuales y 38.2% a heterosexuales. El 10.7% se originó por vía sanguínea, 72.5% corresponden a transfusión sanguínea, 8.3% están asociados a consumo de drogas inyectables, 11.1% a donadores, 7.9% a hemofílicos, y menos de 1% a exposición ocupacional. La transmisión perinatal representa el 2% del total de casos, la categoría combinada de homosexuales y usuarios de drogas inyectables es el 0.6%.

El 85.7% de los casos acumulados de SIDA corresponden a hombres y el 14.3% a mujeres, estableciéndose una relación hombre-mujer de 6 a 1, la cual se incrementa de 9 a 1, cuando se analizan únicamente los casos acumulados por transmisión sexual (Hombre 90.3% y mujeres 9.7%).

El SIDA afecta mayoritariamente a la población en edad reproductiva en ambos sexos (15 a 45 años) teniendo graves repercusiones en el bienestar económico de miles de familias. El 2.4% de los casos corresponden a menores de 15 años.

En las entidades federativas las mayores tasas acumuladas son el Distrito Federal, Jalisco y Morelos y las menores tasas acumuladas son Chiapas, Zacatecas y Guanajuato. Según el registro nacional de casos de SIDA, actualmente se encuentran vivos el 39.3% de los casos de SIDA. Recientemente se ha demostrado que alrededor de uno de cada dos casos se concentran en la Secretaría de Salud (49.8%), y cerca de una tercera parte en el Instituto Mexicano del Seguro Social (30.6%).

### **Mortalidad por SIDA en México.**

Durante el período de 1988-1998, las defunciones por SIDA ascienden a 31 100 de las cuales el 86.3% corresponden a varones, y el 13.7% a mujeres; a nivel nacional el SIDA ocupa el lugar 16 como causa de muerte.

La población más afectada por la epidemia son los jóvenes de 25 a 34 años de edad. En este grupo la tasa de mortalidad en varones pasó de 2.2 defunciones por cada 100 000 habitantes en 1988, a 17.2 en 1998. A partir de 1989 el SIDA se situó dentro de las primeras 10 causas de muerte en varones de 25 a 34 años, y para 1998, representa la cuarta causa de muerte. Durante el

mismo periodo la tasa de mortalidad por SIDA en mujeres de este mismo grupo de edad paso de 0.4 a 2.8 muertes por cada 100 000 habitantes. Desde 1988, el SIDA ha ido ascendiendo como causa de muerte hasta que en 1994, se coloco dentro de las 10 primeras causas de muerte en mujeres de 25 a 34 años. En 1998, es la séptima causa de muerte en este grupo (5).

## ETIOLOGÍA.

El agente etiológico del SIDA es el VIH, que pertenece a la familia de los retrovirus humanos, dentro de la subfamilia Lentivirus. Los cuatro retrovirus humanos reconocidos pertenecen a dos grupos distintos: Los virus linfotropicos T humanos, HTLV I y HTLV II, que son retrovirus transformadores y los virus de la inmunodeficiencia humana VIH 1 y VIH 2 que son virus citopáticos.

La causa más frecuente de enfermedad por VIH en el mundo es el VIH 1 que comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica (Cuadro 1).

## MORFOLOGÍA.

El virión del VIH es una estructura icosaédrica provista de numerosas proyecciones externas formadas por las 2 proteínas principales de cubierta, la gp120 externa y la gp41 transmembrana. El virión produce yemas a partir de la superficie de la célula infectada y se incorpora a distintas proteínas del huésped, entre las que se encuentran los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clases I y II existentes en la bicapa lipídica.

## CICLO VITAL.

El VIH es un virus ARN cuya característica esencial es la transcripción inversa de su ARN genómico a ADN gracias a la actividad de la enzima transcriptasa inversa. El ciclo vital del VIH comienza con la unión de alta afinidad de la proteína gp120, a través de una porción de su región V1 cerca del N terminal, a su receptor en la superficie de la célula huésped, la molécula CD4. La



molécula CD4 es la proteína de 55kDa que se encuentra de manera predominante en una subpoblación de linfocitos T responsable de la función colaboradora o inductora en el sistema inmunitario. Esta molécula también se expresa sobre la superficie de los macrófagos/monocitos y de las células dendríticas y de Langerhans. Recientemente se ha demostrado que, para que las cepas del VIH-1 que poseen tropismo por las células T se fusionen y penetren en ellas, junto a la molécula CD4 debe existir un correceptor llamado CXCR4, mientras que el correceptor necesario para la actividad de las cepas de VIH-1 con tropismo por los macrófagos es el receptor b-quimiocina CCR5. Estos dos receptores pertenecen a la familia de 7 dominios transmembrana receptores celulares acoplados a la proteína G. Tras la unión, se produce su fusión con la membrana de la célula huésped a través de la molécula gp41 y el ARN genómico del VIH pierde su cubierta y se internaliza en la célula diana. La enzima transcriptasa inversa contenida en el virión infectivo cataliza la transcripción inversa del ARN genómico a ADN bicatenario. El ADN pasa al núcleo, donde se integra de manera aleatoria en los cromosomas de la célula huésped mediante la acción de otra enzima codificada por el virus, la integrasa. Este provirus puede permanecer latente desde el punto de vista de la transcripción o manifestar diversos niveles de expresión genética, hasta la producción activa de virus.

La activación celular desempeña un papel importante en el ciclo vital del VIH y resulta esencial para la patogenia de la enfermedad por el VIH. Tras la unión inicial y la internalización en la célula diana, los intermediarios de ADN procedente de una transcripción inversa incompleta son lábiles en las células en reposo y no se integra con eficacia en el genoma de la célula huésped, a menos que se produzca una activación celular poco después de la infección.

Además, para la iniciación de la transcripción del ADN proviral integrado en el ARN genómico o en el ARNm, es preciso que la célula huésped esté activada. A este respecto, la activación de la expresión del VIH desde el estado latente depende de la interacción de diversos factores celulares y virales. Tras la transcripción, el ARNm del VIH es traducido a proteínas que sufren modificaciones mediante glucosilación, miristilación, fosforilación y escisión. El core viral se forma por el ensamblaje de las proteínas, las enzimas y el ARN genómico del VIH en membrana plasmática de la célula. Se produce la salida de la progenie de viriones a través de la membrana de la célula, donde el núcleo adquiere su cubierta externa. (6)

## DIVERSIDAD GENETICA DEL VIH.

La variación genética del VIH es sumamente alta, con recambio rápido de viriones (10<sup>10</sup> viriones/día). Se han clasificado nueve subtipos del VIH - 1.

La distribución geográfica de los subtipos varía de acuerdo a los grupos indicados en el siguiente cuadro:

### Cuadro 1. Diversidad genética del VIH.

Subtipo VIH - 1	País
Grupo M:	
A	África Central
B	Sudamérica, EU, Europa, Tailandia, México.
C	Brasil, India, África del Sur, China.
D	África central, México.
E	Tailandia, República de África Central, China.
F	Brasil, Rumania, Zaire, México.
G	Zaire, Gabón, Formosa.
H	Zaire, Gabón.
Grupo O:	Camerún, Gabón.

El grupo O del VIH-1 es casi tan cercano al VIH - 2.

El VIH está sometido a su replicación y expresión a un complicado sistema de regulación guiado por los numerosos genes extra que poseen; los genes *tat* y *rev* son imprescindibles para la replicación viral, pero, al parecer, independientes de su acción; *tat* actuaría como activador transcripcional y posiblemente postranscripcional; *rev* es un regulador positivo de las proteínas estructurales estimulando la acumulación de RNAm enteros o parcialmente procesados y participando probablemente en el transporte de los RNAm precursores de un compartimiento celular a otro.

El gen *Vif* es responsable de la maduración de las proteínas virales cuando éstas están procesándose a nivel de la superficie celular. Del gen *vpt* no se puede describir con certeza una función definida.

## FISIOPATOGENIA.

Tan pronto como entra el VIH al cuerpo, se disemina en forma generalizada, predominando en el tejido linfóide. La explosión de la replicación viral temprana en el curso de la enfermedad del VIH en parcial, contenida por una respuesta inmune apropiada, junto con el atrapamiento de los viriones en el tejido linfóide. La instalación de una respuesta inmune adecuada, deriva a una marcada regulación baja del virus en la sangre. Sin embargo, con raras excepciones, el virus no esta completamente eliminado del cuerpo y presenta un estado de replicación viral persistente. En casi todas las infecciones virales a humanos, el virus puede matar al huésped dentro de un periodo corto, o entra a un estado de latencia (esto ocurre frecuentemente con la infección por H.Simple). La transformación del VIH de infección aguda a crónica con replicación persistente del virus es única entre las infecciones virales en humanos. Perelson y cols estimaron que las células infectadas tienen una vida media de 2.2 días (promedio 1.6 días) y el virión plasmático una vida media de 0.3 días (promedio 0.24 días); la duración del ciclo de vida del VIH-1 es de 1.2 días en promedio. La producción estimada del VIH ocurre en un porcentaje de  $10.3 \times 10^9$  viriones al día. El tiempo necesario para una nueva generación de VIH del tiempo de liberación de un virión dentro del plasma hasta la infección de otra célula y liberación de una nueva generación de partículas es de 2.6 días. (7)

El VIH puede transmitirse ya sea por entrada directa de partículas infecciosas a las células o de una célula infectada a otra. La sangre y otros fluidos corporales contienen cerca de 50 a 100 veces más células infectadas por VIH que el virus libre. La célula infectada es la forma de transmisión de la infección y las células humanas susceptibles del VIH son:

CD4+ linfocitos T, linfocitos B, monocitos/macrófagos primarios, líneas celulares de monocitos, células precursoras de médula ósea, células dendríticas, células de Langerhans, microglia cerebral, células de carcinoma de colon.

CD4-: líneas celulares de glioma, de células de neuroblastoma, de osteosarcoma, de hepatoma, de rhabdomyosarcoma, astrositos fetales, células de fibroblastos de la piel, células adrenales fetales, células epiteliales del intestino, células de trofoblastos transformadas.

Se ha demostrado que el tejido linfóide es el principal reservorio y el sitio de replicación viral persistente, aun en fase temprana de infección; durante el periodo de latencia clínica cuando la cuenta celular T CD4+ está sólo moderadamente disminuida, con la disponibilidad de pruebas



sensitivas también podría ser medido en cualquier estadio de la infección por VIH, incluyendo el estadio asintomático temprano.

En este paso de replicación viral persistente, el deterioro progresivo de la función inmune generalmente ocurre, aparece la inmunosupresión y la enfermedad clínica se hace evidente. La unión entre la replicación persistente de VIH y la actividad crónica del sistema inmune es crítica a los eventos patogénicos oportunistas vistos en la enfermedad del VIH.

En el estadio temprano de la infección VIH, los ganglios linfáticos de personas con enfermedad VIH progresiva están activados e hiperplásicos, y muchos viriones están atrapados en los centros germinales de los ganglios linfáticos de manera extracelular sobre las células dendríticas foliculares. Esto ocurre cuando la producción del virus por las células individuales dentro del tejido linfático es bajo, los viriones se unen con los anticuerpos neutralizantes. Los mecanismos de acción en una respuesta inmune apropiada contra el VIH son los mismos mecanismos que propagan la infección por VIH y deriva a la destrucción del tejido linfático e inmunosupresión profunda. La secreción de citocinas está relacionada con el fenómeno de activación celular generalizada. Las células se comunican a través de la secreción de citoquinas como parte de mecanismos homeostáticos que son inmunoreguladores normales.

Los patrones de expresión y secreción de las citoquinas en la activación del sistema inmune son importantes ya que los co-receptores están involucrados en la entrada del virus a la célula, y estos pueden alterar su expresión. (8)

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.

Desde el momento en que el VIH penetra en el organismo empieza a proliferar de forma continua. Se podrían distinguir al menos **tres fases evolutivas** de la infección:

**Fase Inicial precoz o aguda;**

**Fase intermedia o crónica y**

**Fase final de crisis o de SIDA.**

La destrucción de los linfocitos CD4 producirá una inmunosupresión severa que favorece la aparición de la mayoría de las infecciones oportunistas y neoplasias características del SIDA.



### **Fase Inicial**

Independientemente de su mecanismo de transmisión las manifestaciones que aparecen tras la penetración del VIH en el organismo pueden guardar relación con la dosis infectante, la virulencia de la cepa de VIH y la capacidad de respuesta del sujeto infectado

El VIH se disemina e invade muchos tejidos, especialmente el tejido linfoide y los ganglios linfáticos. El paciente infectado puede o no presentar sintomatología; por lo general existe un cuadro de síndrome mononucleósico al que no se le suele prestar demasiada atención. A las 2-3 semanas del contagio se detecta antígeno del VIH (antígeno p24), el cultivo viral se positiviza y existen muchos linfocitos CD4 infectados: progresivamente van apareciendo los anticuerpos circulantes (4-12 semanas) y la inmunidad celular y el antígeno p24 desaparece y descienden las células infectadas. En este período puede existir una inmunodepresión pasajera que puede facilitar la aparición o reactivación de algunas infecciones oportunistas.

### **Fase crónica**

Esta fase tiene una duración variable estimada en varios años y en ella persiste la proliferación viral, aunque a bajo nivel. Se estima que 1 de cada 10000 linfocitos CD4 circulantes estaría infectado pero sólo en el 10% de ellos existiría replicación viral.

Los pacientes suelen estar asintomáticos, con o sin adenopatias, cifra baja de plaquetas y mínimos trastornos neurológicos puestos de manifiesto por pruebas electrofisiológicas. Aunque existen amplias variaciones individuales, se estima que en 10 años el 50% de los adultos y el 80% de los niños habrán evolucionado a estadios más avanzados, aunque la progresión de la enfermedad puede verse influida por numerosos factores

### **Fase final**

Se caracteriza por un aumento de la replicación del VIH (que podría producirse en 1 de cada 10 linfocitos CD4) y coincide clínicamente con una profunda alteración del estado general del paciente (síndrome de desgaste), aparición de graves infecciones oportunistas, ciertas neoplasias y alteraciones neurológicas, de modo que se dice que el infectado por el VIH tiene SIDA

El pronóstico es variable en cuanto a supervivencia. La edad, el mecanismo de contagio, la forma de presentación parecen influir en la supervivencia. El tratamiento con antirretrovirales ha

favorecido la prolongación de la supervivencia en el tiempo: Antes de ellos la supervivencia no era superior al 30% a los 2 años y menor del 10-20% a los 4 años. (9)

## CLASIFICACIONES.

Desde el momento que se produce la infección por el VIH el paciente puede estar asintomático o presentar una gran variedad de cuadros clínicos. Con fines epidemiológicos es útil la clasificación más sencilla de pacientes portadores o pacientes con SIDA.

Sin embargo, con fines a establecer comparaciones que permitan evaluar los ensayos clínicos de diferentes tratamientos, establecer el valor pronóstico de determinados marcadores o conocer la historia natural de la infección, se ha hecho necesaria la creación de clasificaciones más complejas.

Entre 1986 y 1987 los CDC elaboraron una clasificación de la infección por VIH-1 y la definición de caso de SIDA en adultos y en niños menores de 13 años que fue sustituida por otra a principios de 1993.

### **Clasificación CDC 1986**

No está actualmente en uso aunque por su carácter eminentemente clínico es citada con cierta frecuencia. Comprende 4 grupos (de I a IV) mutuamente excluyentes y progresivos de evolución de la infección.

Grupo I: Infección aguda demostrada por seroconversión

Grupo II: Infección asintomática.

Grupo III: Adenopatías generalizadas persistentes, clínicamente asintomáticos.

Grupo IV: Otras enfermedades: Manifestaciones clínicas de la infección VIH.

A su vez son posibles subclasificaciones en los grupos II y III atendiendo a la presencia o ausencia de determinados marcadores biológicos (cifra linfocitos CD4, B2 microglobulina, niveles de antígeno p24, cifra de plaquetas). En el grupo IV existen varios subgrupos (de A a E)

que no son excluyentes entre sí (se puede clasificar al paciente en varios de estos subgrupos en función de sus síntomas).

Los subgrupos del grupo IV se pueden esquematizar en:

Subgrupo A: Enfermedad constitucional.

Subgrupo B: Trastornos neurológicos.

Subgrupo C: Enfermedades infecciosas asociadas al VIH-1.

Subgrupo D: Neoplasias asociadas al VIH-1.

Subgrupo E: Otras enfermedades asociadas con el VIH-1 y no incluidas en los anteriores grupos.

### **Clasificación CDC 1993**

Es la que sustituye a la clasificación de 1986 ya la definición de caso de SIDA de 1987. Se basa fundamentalmente el recuento de linfocitos CD4. Añade nuevas categorías clínicas a las aceptadas con anterioridad. Como en la anterior, las categorías son excluyentes y el enfermo debe clasificarse en la más avanzada de ellas.

Categorías según la cifra de linfocitos CD4 (ó porcentaje respecto a los linfocitos totales)

Categoría 1: Más de 500/ microlitro (> 28%) Categorías clínicas: A1, B1 y C1

Categoría 2: Entre 499 y 200/ microlitro (28-14%) Categorías clínicas: A2, B2 y C2

Categoría 3: Menos de 199/ microlitro (< 14%) Categorías clínicas: A3, B3 y C3

La categoría clínica A se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente.

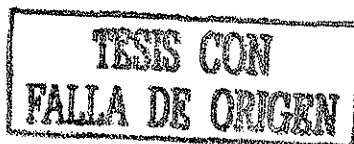
La categoría clínica B se aplica a los pacientes que han presentado síntomas relacionados con la infección por el VIH pero que no se encuadren dentro de la categoría clínica C.

La categoría clínica C se aplica a los pacientes que han presentado alguno de los cuadros incluidos en la definición de SIDA de 1987 más otros tres nuevos

Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de SIDA

### **Situaciones diagnósticas de SIDA:**

Se aceptan cuando existe una infección por VIH bien documentada y no existe otra causa de inmunodeficiencia.



Son las incluidas en el grupo IV y C1 de la clasificación de 1986, la definición de caso de SIDA de 1987 (23 primeras) y la categoría C de la clasificación de 1993.

01. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar .
02. Candidiasis esofágica
03. Coccidioidomicosis generalizada.
04. Criptococosis extrapulmonar.
05. Criptosporidiasis con diarrea de más de 1 mes
06. Infección por citomegalovirus de un órgano diferente al hígado, bazo o ganglios linfáticos
07. Retinitis por citomegalovirus
08. Encefalopatía por VIH
09. Infección por el virus del herpes simple que cause úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis.
10. Histoplasmosis diseminada
11. Isosporidiasis crónica
12. Sarcoma de Kaposi
13. Linfoma de Burkitt o equivalente
14. Linfoma inmunoblástico o equivalente
15. Linfoma cerebral primario
16. Infección por *M. avium* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar
17. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
18. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
19. Neumonía por *P. carinii*.
20. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
21. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* que no sean *typhi*
22. Toxoplasmosis cerebral
23. Síndrome de desgaste
24. Carcinoma de cérvix invasivo
25. Tuberculosis pulmonar
26. Neumonía recurrente

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Las infecciones por citomegalovirus, herpes simple y toxoplasma si se producen en pacientes con edad superior al mes. Ninguna de estas infecciones o neoplasias son indicativas de SIDA si no están asociadas a una seropositividad VIH demostrada; además deben demostrarse por histología, citología y/o cultivo. (10)

### INFECCIONES OPORTUNISTAS Y SIDA.

Desde que se adquiere el VIH transcurren varios años antes de que empiecen a aparecer complicaciones o cuadros clínicos, muchos de los cuales son de naturaleza infecciosa, es decir producidos por microorganismos, ya sean bacterias, parásitos, hongos o virus. Estén o no incluidas entre las situaciones clínicas diagnósticas de SIDA, las infecciones son el reflejo del deterioro del sistema inmunitario del paciente VIH+.

La alteración inmunitaria de los pacientes con SIDA condiciona los agentes causales y las características de las infecciones oportunistas que presentan.

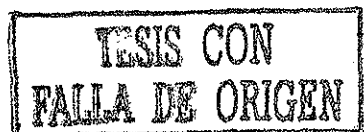
La infección por el VIH origina fundamentalmente una inmunodepresión celular, por reducción de linfocitos CD4, por lo que la mayoría de las infecciones se deben a la reactivación de una infección latente adquirida años antes. Pero también provoca una alteración de la inmunidad humoral, que explica la frecuencia relativamente alta y la gravedad de las infecciones producidas por bacterias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, entre otras.

Entre los marcadores biológicos de progresión, el recuento de linfocitos CD4 en sangre periférica "mide" de un modo aproximado el estado inmunitario y se correlaciona con el riesgo infeccioso del paciente. (11)

Las infecciones oportunistas en los pacientes VIH+ pueden tener su origen en:

Reactivación de una infección latente adquirida antes. Es la causa más frecuente. En la mayoría de los casos la primoinfección fue asintomática. Están producidas por microorganismos intracelulares como *M. tuberculosis*, *T gondii*, *P carinii* y virus del grupo herpes.

Infección exógena. Se pueden adquirir infecciones por los mismos mecanismos que en el huésped inmunocompetente. Se adquieren, por ejemplo, por vía digestiva las infecciones por *Isospora belli* y *Cryptosporidium*, y por vía respiratoria la criptococosis.



Sobrecrecimiento de microorganismos saprofitos de la piel y las mucosas. La candidiasis oral, esofágica y vaginal es el exponente más característico de este mecanismo.

Pueden existir factores exógenos determinantes de las infecciones. Ciertas infecciones se asocian con más frecuencia con los hábitos de algunos grupos de pacientes VIH+; por ejemplo, las endocarditis con los que consumen drogas parenterales, la tuberculosis con los internados en prisiones y la infección por *Cytomegalovirus* con los varones homosexuales. Muchas veces responden a las peculiaridades del área geográfica donde vive el paciente o donde haya vivido o viajado.

Las manifestaciones clínicas de las infecciones oportunistas en el SIDA tienen, a menudo, una presentación atípica, con frecuencia sufren diseminación, pueden ser muy virulentas, muchas veces coexisten varias infecciones y algunas de ellas recidivan.

Las respuestas al tratamiento de la fase aguda de estas infecciones suele ser buena: sin embargo, dado que puede persistir una inmunodepresión celular profunda y debido a las características de este tipo de microorganismos, la tasa de recidivas es alta, lo que, por lo general, obliga a efectuar un tratamiento de mantenimiento de por vida. La gravedad e importancia de las infecciones oportunistas en el SIDA queda remarcada por el hecho de que cerca del 90% de las mujeres en el SIDA se puede atribuir a ellas. (12)

### TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.

La evolución de la enfermedad por VIH se ha visto modificada con la introducción de fármacos antirretrovirales (final de la década de los 80's e inicios de los 90's) transformándose de un padecimiento prácticamente fatal en todos los casos a una enfermedad crónica manejable con perspectivas de supervivencia que rebasan varios años, en lugares donde el acceso a los medicamentos no ha sido una limitante. Por esto, en el contexto de la investigación actual de la infección por VIH, los antirretrovirales ocupan un lugar preponderante.



Los elementos más importantes para decidir el inicio de tratamiento antirretroviral es el estadio clínico de la enfermedad, la medición de linfocitos CD4 y la medición de copias de RNA del VIH en sangre.

Los antirretrovirales deben iniciarse en pacientes asintomáticos con linfocitos CD4 menores de 500/microlitro, y en aquellos pacientes sintomáticos, independientemente de la cifra de éstos. La decisión sobre el antirretroviral depende si el paciente es virgen a tratamiento. Es fundamental tener en cuenta que el tratamiento debe ser continuo y sin interrupciones, ya que las resistencias aparecen prontamente, por lo que debe de garantizarse su adecuado abasto.

El inicio de monoterapia sólo se permitirá en caso de que el paciente sea virgen al tratamiento con subpoblación linfocitaria de CD4 de 500 – 350/microlitro, y con una carga viral por debajo de 10 000 copias de RNA viral: la Didanosina ha demostrado ser superior a Zidovudina y la Stavudina ha demostrado ser superior a los dos como monoterapia con una mejor respuesta clínica. Ahora bien, la síntesis de nuevos fármacos y el descubrimiento de resistencias virales han provocado la creación de terapéuticas combinadas más agresivas contra el virus y, a su vez, más efectivas para limitar dichas resistencias; por lo que los esquemas de tratamiento antirretroviral para la infección de VIH ha tenido cambios importantes en los últimos 5 años; algunos ensayos han demostrado que la combinación de 2 nucleósidos análogos tenían mejor resultado que la monoterapia. La terapia dual fue recomendada como régimen de tratamiento inicial en el año de 1994 (13-16) y actualmente (1996) se ha recomendado una triple terapia incluyendo un Inhibidor de proteasa y 2 nucleósidos análogos prolongando la supresión de la carga viral en plasma a niveles indetectables traduciéndose en un beneficio sustancial en los pacientes con VIH/SIDA (17-22)

## JUSTIFICACION.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida tiene una modificación trascendental en su evolución natural a partir de 1996 con la aparición de una terapia triple de medicamentos antirretrovirales, con la inclusión de los Inhibidores de proteasas, demostrándose un descenso en la morbi - mortalidad secundaria a Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana. Esta repercusión ha sido reportada en los países desarrollados; desafortunadamente en los países subdesarrollados, como México, el limitado acceso a medicamentos antirretrovirales y atención médica oportuna ha sido un obstáculo para que los beneficios del tratamiento antirretroviral actual lleguen a la mayoría de las personas infectadas por el VIH/SIDA.

El Hospital General de México es un nosocomio en el que se atienden pacientes sin seguridad social, con nivel económico y educativo bajo, y sin acceso a medicamentos antirretrovirales. Los pacientes con tratamiento antirretroviral que acuden al hospital es porque lo obtuvieron a través de Organismos no gubernamentales. Debido a lo anterior la disminución de la morbi-mortalidad en pacientes con VIH/SIDA pudiera no observarse en esta población.

## OBJETIVO.

El objetivo de este estudio es evaluar la morbi - mortalidad en pacientes con VIH/SIDA que fallecieron en el Hospital General de México desde la inclusión de la terapia antirretroviral con triple esquema.

## DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal.



## MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA, que ingresaron al Hospital General de México, y fallecieron, del 01 de enero de 1997 al 30 de abril de 2002, incluyéndose en el estudio aquellos pacientes que cumplieran 1 o más de los siguientes criterios:

1. - Elisa para VIH positivo + por lo menos una enfermedad definitoria de SIDA.
2. - Elisa para VIH positivo + Western Blot confirmatorio;

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos fueron vaciados en hojas de recolección de datos para su posterior análisis.

Se realizó una primera distribución de la mortalidad por género, y posteriormente el total de los casos se distribuyeron en quinquenios para el análisis de grupos etáreos iniciando con el grupo que comprendía de los 15 a 20 años de edad y finalizando con un grupo de mayores de 60 años.

La clasificación para valorar estadio de la enfermedad de los pacientes se realizó por medio de la Clasificación de la infección por VIH según los Centers for Disease Control (CDC) 1993.

Se dividió a los pacientes en 2 grupos:

Grupo A: pacientes con tratamiento antirretroviral,

Grupo B: pacientes sin tratamiento antirretroviral.

El primer grupo se subdividió dependiendo del tipo de tratamiento antirretroviral utilizado en:

1) Monoterapia, 2) Biterapia y 3) Triterapia, con un análisis del tipo de combinación de fármacos utilizados. Posteriormente se revisó la relación entre el tipo de tratamiento y la sobrevivencia de los pacientes. En otro apartado se realizó la división entre aquellos pacientes con buen apego a tratamiento y pacientes con administración irregular del mismo.

Con respecto a la morbilidad se llevó a cabo un registro sobre la presencia de infecciones oportunistas, teniendo en cuenta el órgano afectado, y el microorganismo específico en cada órgano.

El análisis de la mortalidad se llevó por medio del registro por periodo de tiempo transcurrido desde su diagnóstico serológico hasta la defunción, así mismo, se realizó el análisis de las causas



de muerte diferenciándolas en: 1. - Directa por complicaciones del VIH: definiéndose como falla orgánica no explicable por otra patología; ó 2. - Indirecta: secundaria a inmunodeficiencia ( asociada a enfermedades oportunistas ó neoplasias).

## RESULTADOS.

Se revisaron un total de 247 expedientes de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA que fallecieron del 01 de enero de 1997 al 30 de abril de 2002. Dentro de la distribución de la mortalidad se observó que el sexo masculino sigue siendo el más afectado con más de  $\frac{3}{4}$  partes de nuestra mortalidad total (86.6%). (Figura 1)

En cuanto a la población más afectada según grupo de edad la mayor afectación se encontró entre la tercera y quinta década de la vida con un porcentaje total de 83.72% (Figura 2)

Los factores de riesgo para contraer infección por VIH más frecuentes fueron: homosexualidad (30.36%), Promiscuidad (28.34%) y en tercer lugar la bisexualidad (11.33%), es importante resaltar que 61 pacientes (24.69%) desconocían su probable fuente de contagio (Figura 3)

La metodología diagnóstica realizada fue por medio de ELISA para VIH y/o Wester Blot, teniendo que la mayoría de nuestros pacientes se diagnostican únicamente por ELISA positivo más condiciones clínicas definitorias de SIDA. (Figura 4)

El estadio clínico de los pacientes a su último ingreso se realizó, en su gran mayoría, dependiendo de la presencia de infecciones oportunistas, ya que únicamente el 11.74% del total contaba con determinación de subpoblación linfocitaria, prevaleciendo el estadio C3 representado por el 69.63%. (Figura 5-7)

Dentro del Grupo A (pacientes con tratamiento antirretroviral) se incluyeron a 52 pacientes (21.05%), de los cuales un 36% recibió monoterapia, 33% triterapia y 31% biterapia. Los esquemas más utilizados fueron: la monoterapia con Zidovudina (32.69%), triterapia con 2 nucleósidos más un inhibidor de proteasa (30.76%) y biterapia con 2 nucleósidos análogos (23.07%), respectivamente. El apego al tratamiento antirretroviral únicamente se observó en el 57% (Figura 8-11)

de muerte diferenciándolas en: 1. - Directa por complicaciones del VIH: definiéndose como falla orgánica no explicable por otra patología; ó 2. - Indirecta: secundaria a inmunodeficiencia ( asociada a enfermedades oportunistas ó neoplasias).

## RESULTADOS.

Se revisaron un total de 247 expedientes de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA que fallecieron del 01 de enero de 1997 al 30 de abril de 2002. Dentro de la distribución de la mortalidad se observó que el sexo masculino sigue siendo el más afectado con más de  $\frac{3}{4}$  partes de nuestra mortalidad total (86.6%). (Figura 1)

En cuanto a la población más afectada según grupo de edad la mayor afectación se encontró entre la tercera y quinta década de la vida con un porcentaje total de 83.72% (Figura 2)

Los factores de riesgo para contraer infección por VIH más frecuentes fueron: homosexualidad (30.36%), Promiscuidad (28.34%) y en tercer lugar la bisexualidad (11.33%), es importante resaltar que 61 pacientes (24.69%) desconocían su probable fuente de contagio (Figura 3)

La metodología diagnóstica realizada fue por medio de ELISA para VIH y/o Wester Blot, teniendo que la mayoría de nuestros pacientes se diagnostican únicamente por ELISA positivo más condiciones clínicas definitorias de SIDA. (Figura 4)

El estadio clínico de los pacientes a su último ingreso se realizó, en su gran mayoría, dependiendo de la presencia de infecciones oportunistas, ya que únicamente el 11.74% del total contaba con determinación de subpoblación linfocitaria, prevaleciendo el estadio C3 representado por el 69.63%. (Figura 5-7)

Dentro del Grupo A (pacientes con tratamiento antirretroviral) se incluyeron a 52 pacientes (21.05%), de los cuales un 36% recibió monoterapia, 33% triterapia y 31% biterapia. Los esquemas más utilizados fueron: la monoterapia con Zidovudina (32.69%), triterapia con 2 nucleósidos más un inhibidor de proteasa (30.76%) y biterapia con 2 nucleósidos análogos (23.07%), respectivamente. El apego al tratamiento antirretroviral únicamente se observó en el 57% (Figura 8-11)

Los resultados con respecto a la relación entre el tipo de tratamiento antiretroviral administrado y la supervivencia de los pacientes demostró que aquellos pacientes con triterapia tuvieron una supervivencia mayor en comparación a otros tipos de tratamiento (Figura 12)

De los 247 pacientes incluidos en nuestro estudio se presentaron un total de 193 (78.13%) enfermedades oportunistas corroboradas, con una mayor afectación a tubo digestivo alto (36.03%), aparato respiratorio (21.05%) y Sistema Nervioso Central (18.21%) respectivamente (Figura 13)

Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *Candida albicans* (36.03%), *Pneumocystis carinii* (20.64%), *Cryptococcus neoformans* (10.93%), *Toxoplasma gondii* (6.88%) y Citomegalovirus en (2.02%). (Figura 14)

Con respecto al periodo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta su defunción se encontró que un 32% fallecen dentro de los primeros 6 meses de su diagnóstico, 26% en el momento del diagnóstico, y únicamente el 12% tiene una supervivencia mayor de 5 años. (Figura 15)

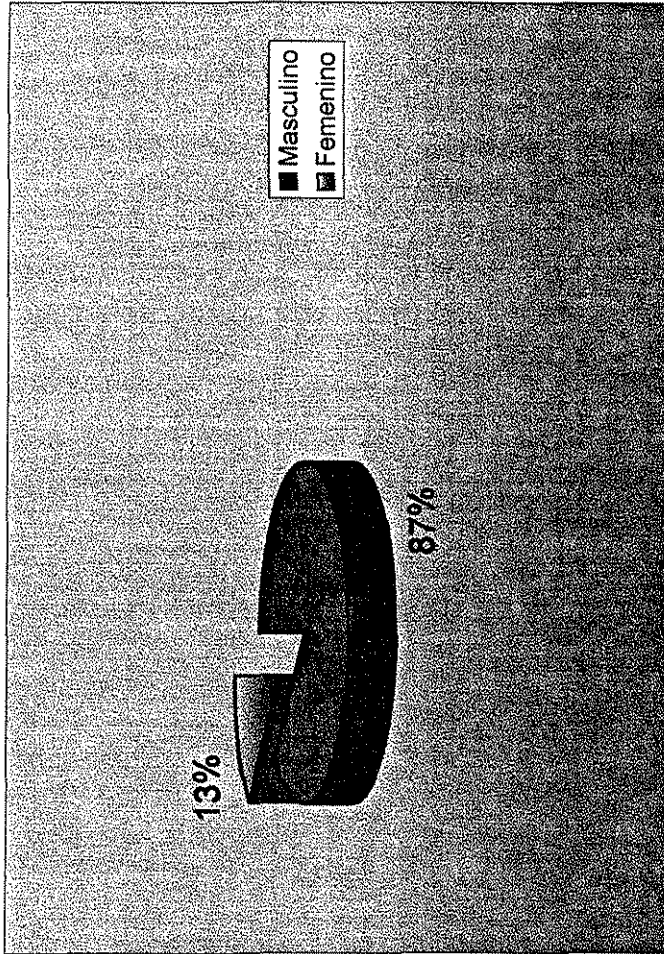
La defunción directa por VIH se reportó en 39 casos, predominando la falla hematológica (33.33%) y en segundo lugar la falla neurológica (30.76%) (Figura 17)

Por último, la causa de muerte más frecuente dentro de los pacientes del Hospital General de México sigue siendo secundaria a inmunosupresión representada por infecciones oportunistas con un 69% del total de los casos de nuestro estudio. (Figura 16-18)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

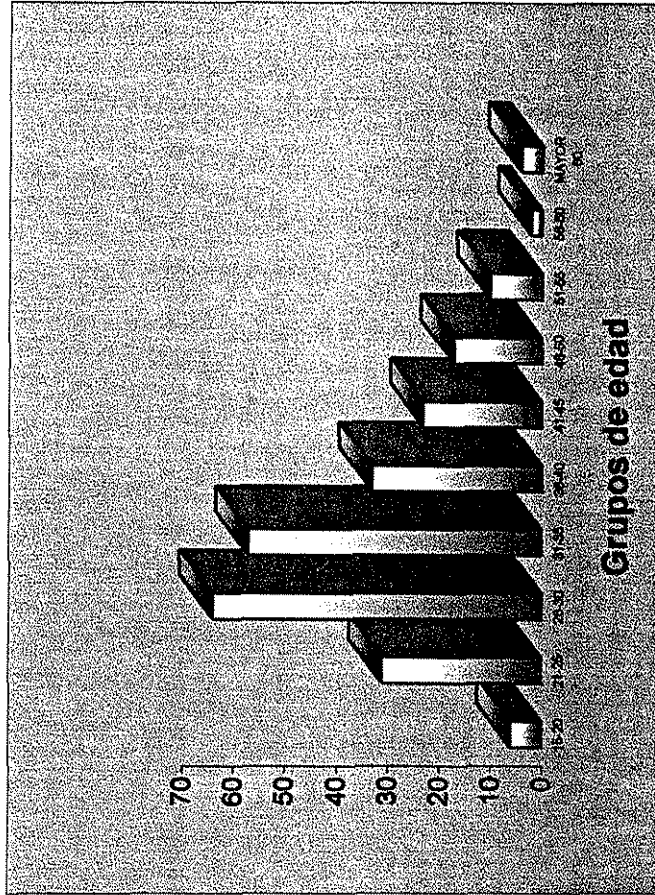


Figura 1. Distribución por Genero de la Mortalidad



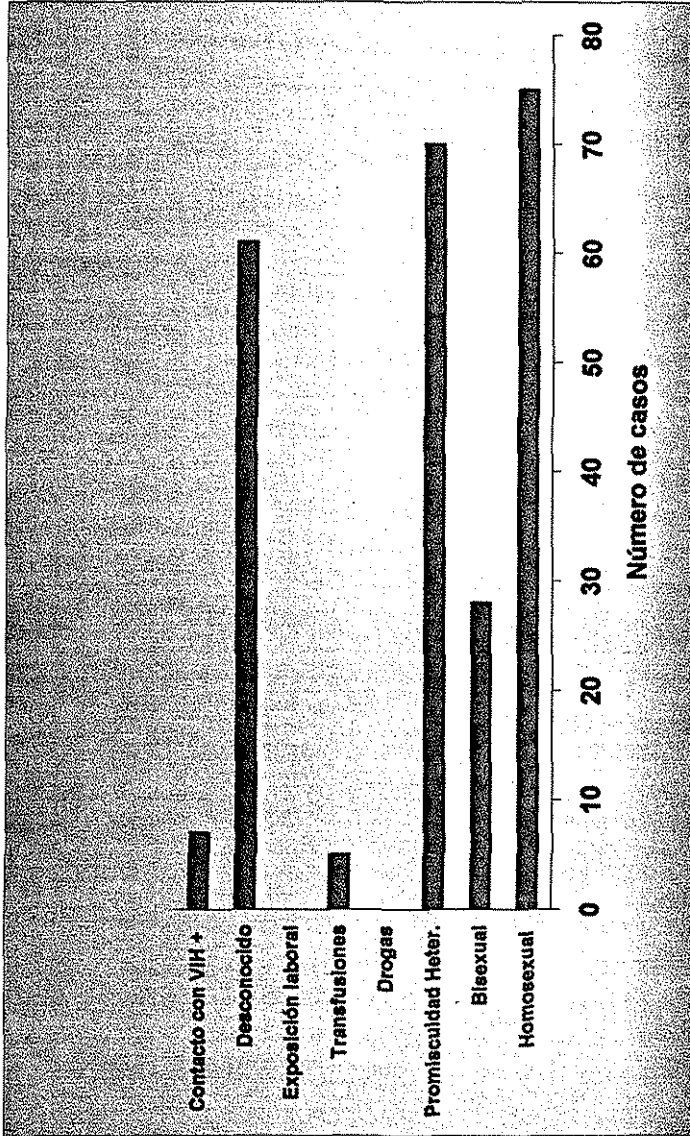
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 2. Mortalidad por Grupo Etáreo.



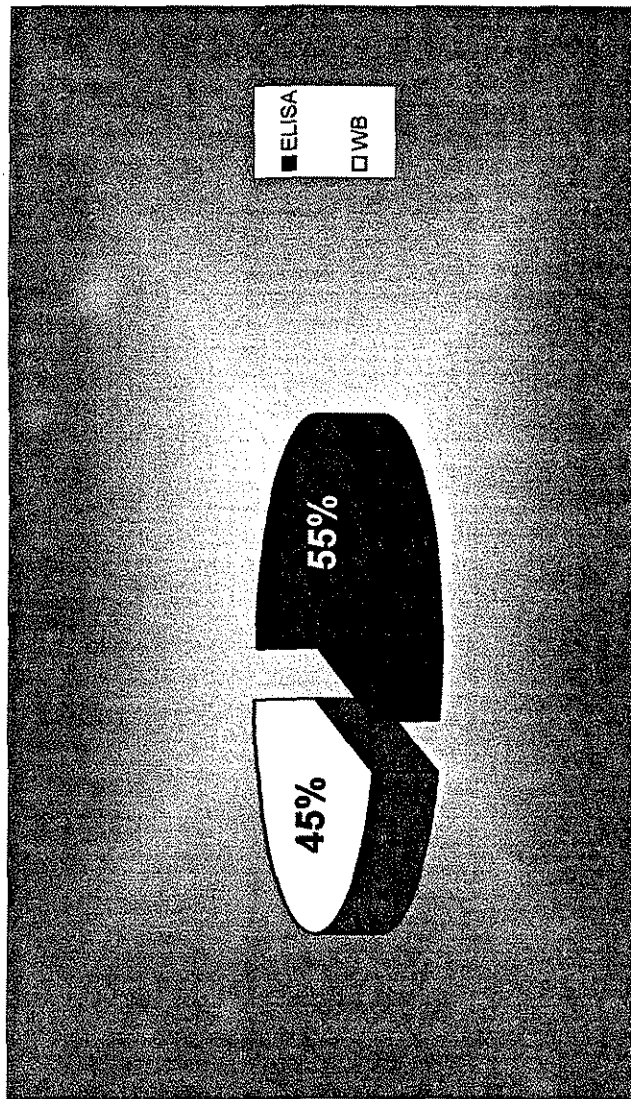
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 3. Factores de Riesgo para Infección por VIH



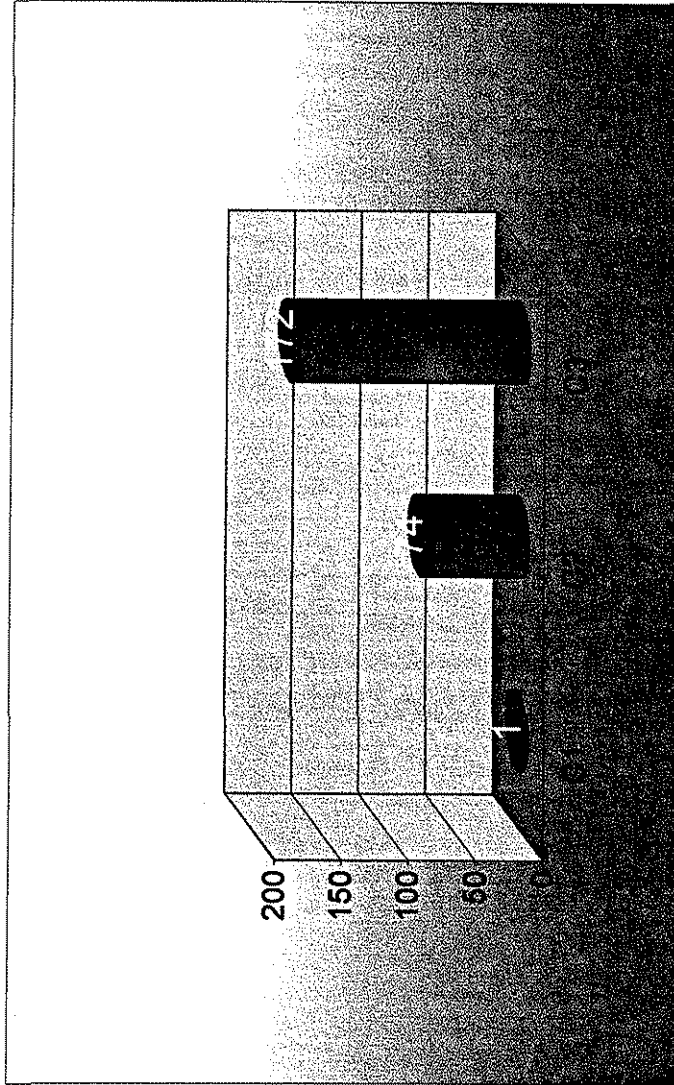
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 4. Metodología Diagnóstica



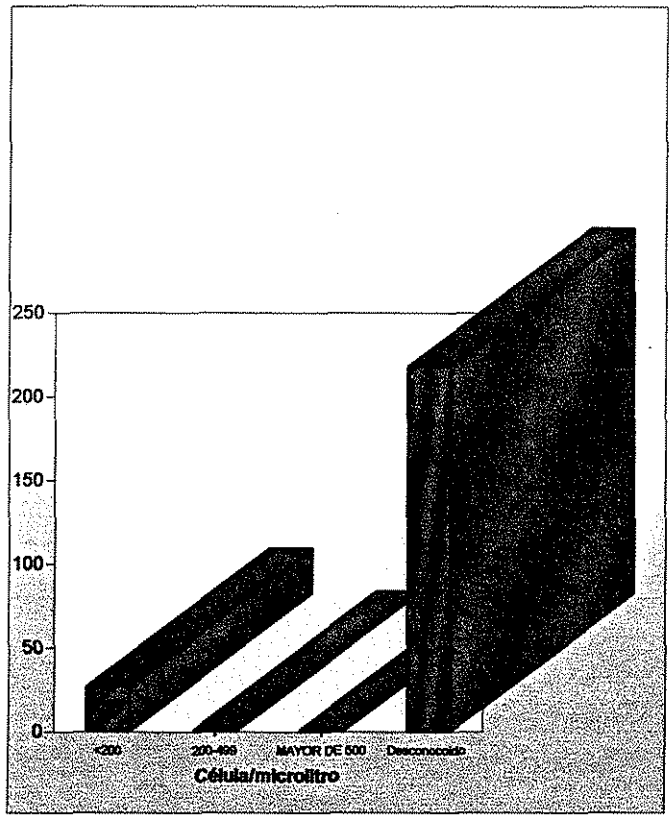
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 5. Estadío clínico a la Defunción



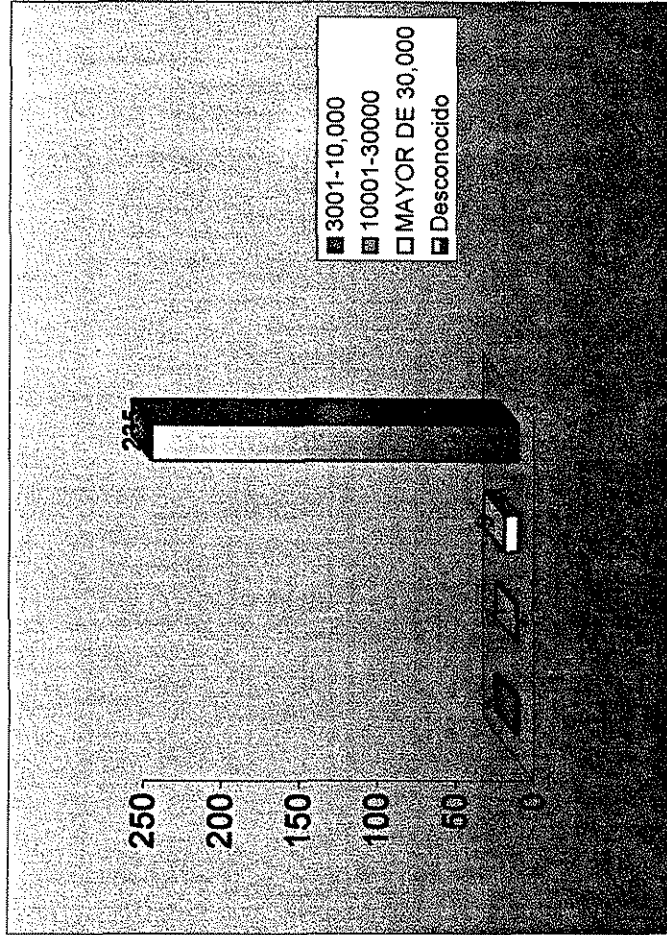
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Figura 6. Subpoblación Linfocitaria**



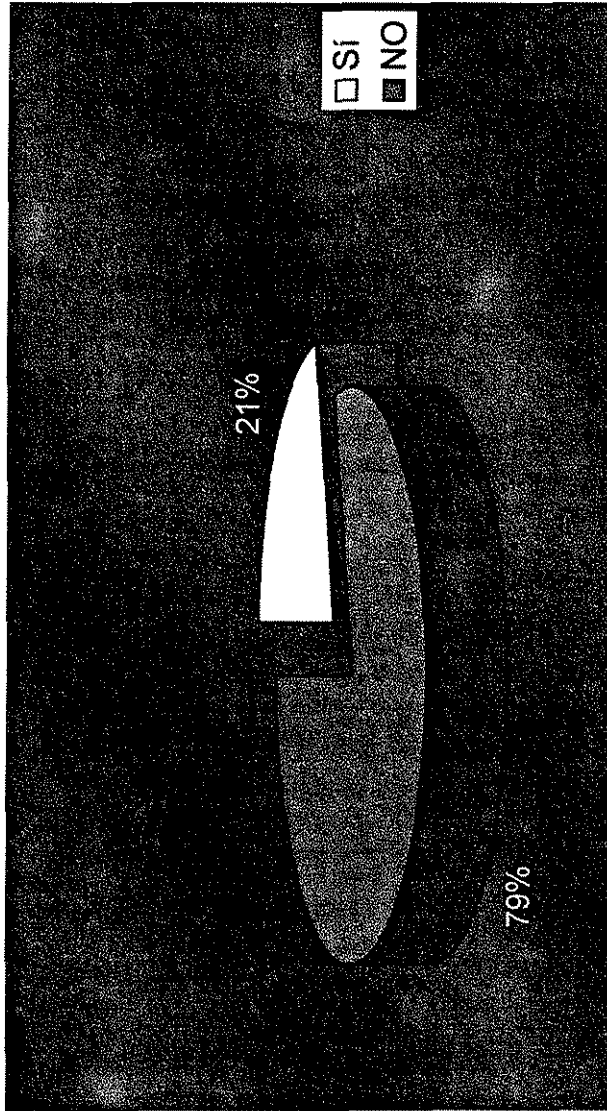
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 7. Carga Viral RNA



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 8. Tratamiento Antiretroviral al Ingreso

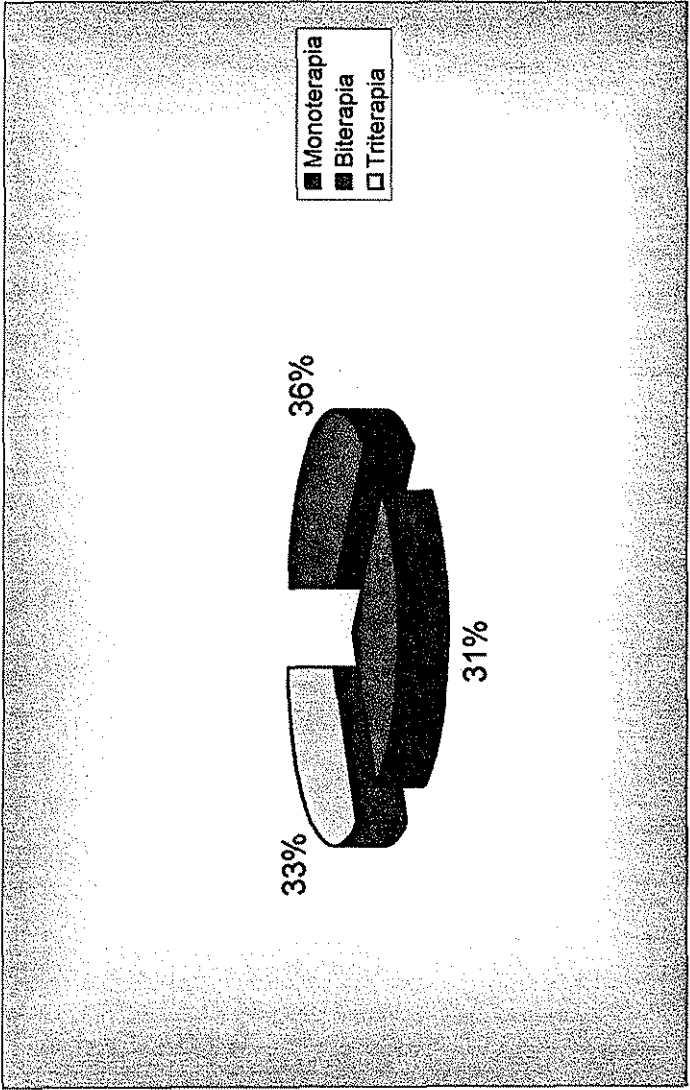


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

19-H

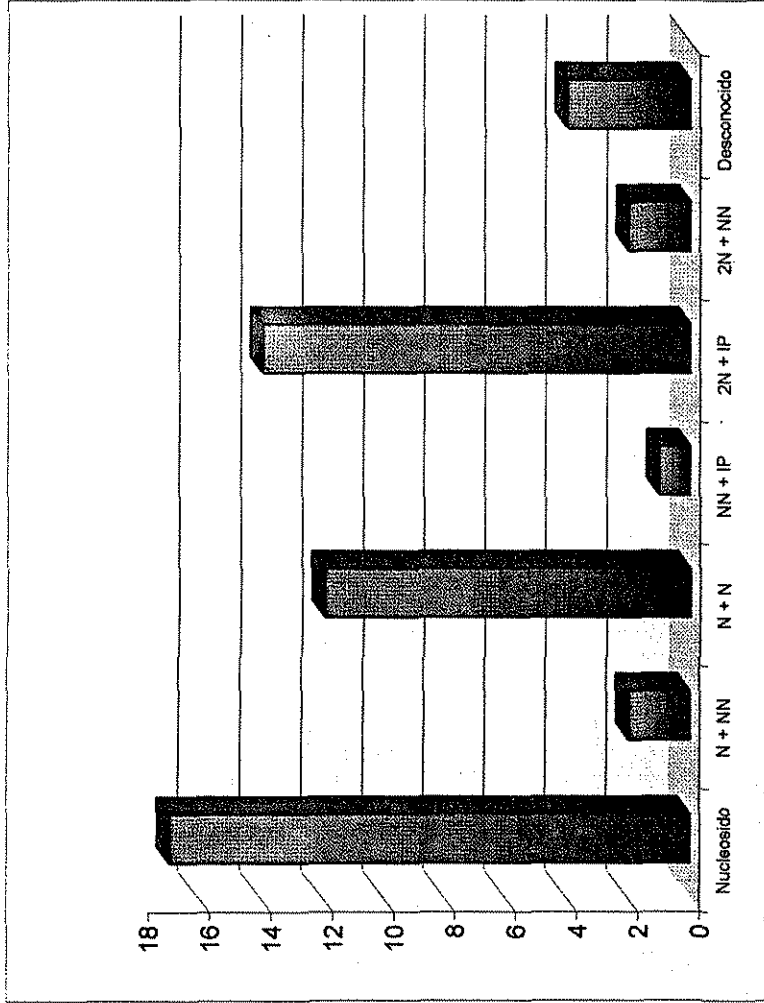


Figura 9. Tipo de Tratamiento Antiretroviral



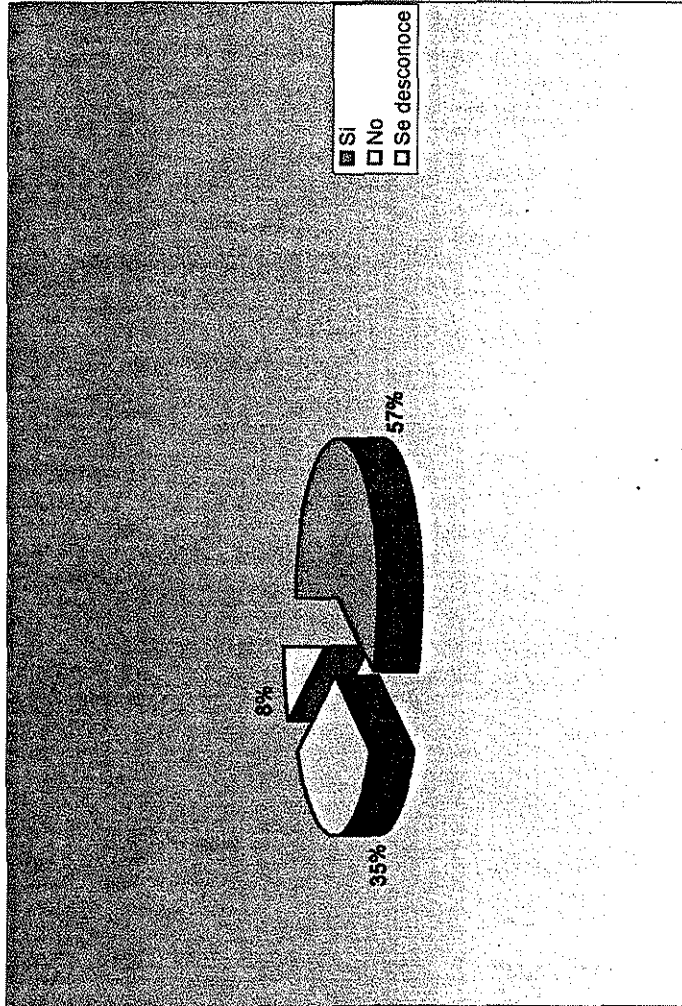
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 10. Esquemas de Tratamiento Antiretroviral.



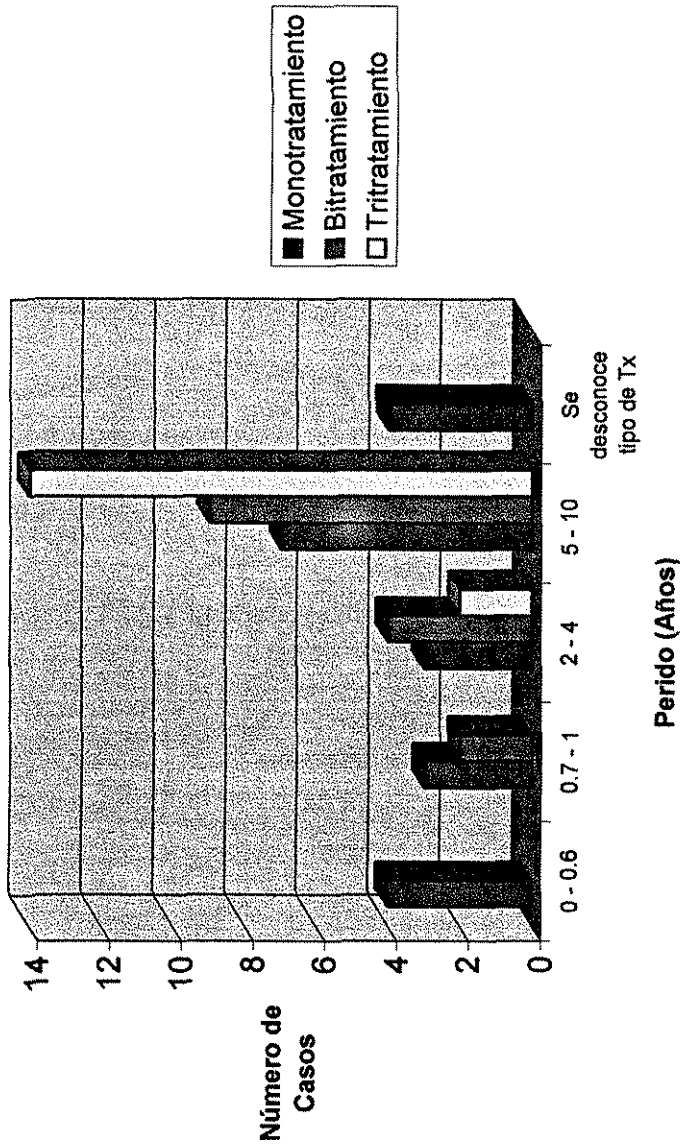
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 11. Apego a Tratamiento



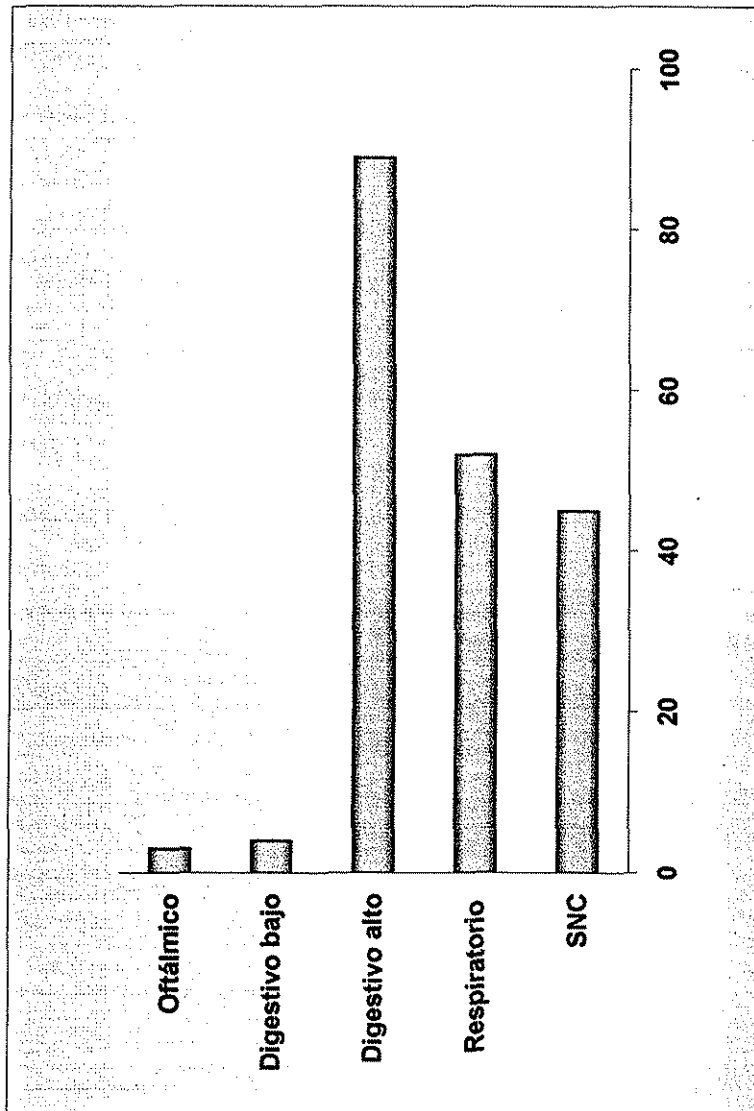
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 12. Sobrevida Asociada a Tratamiento Antiretroviral



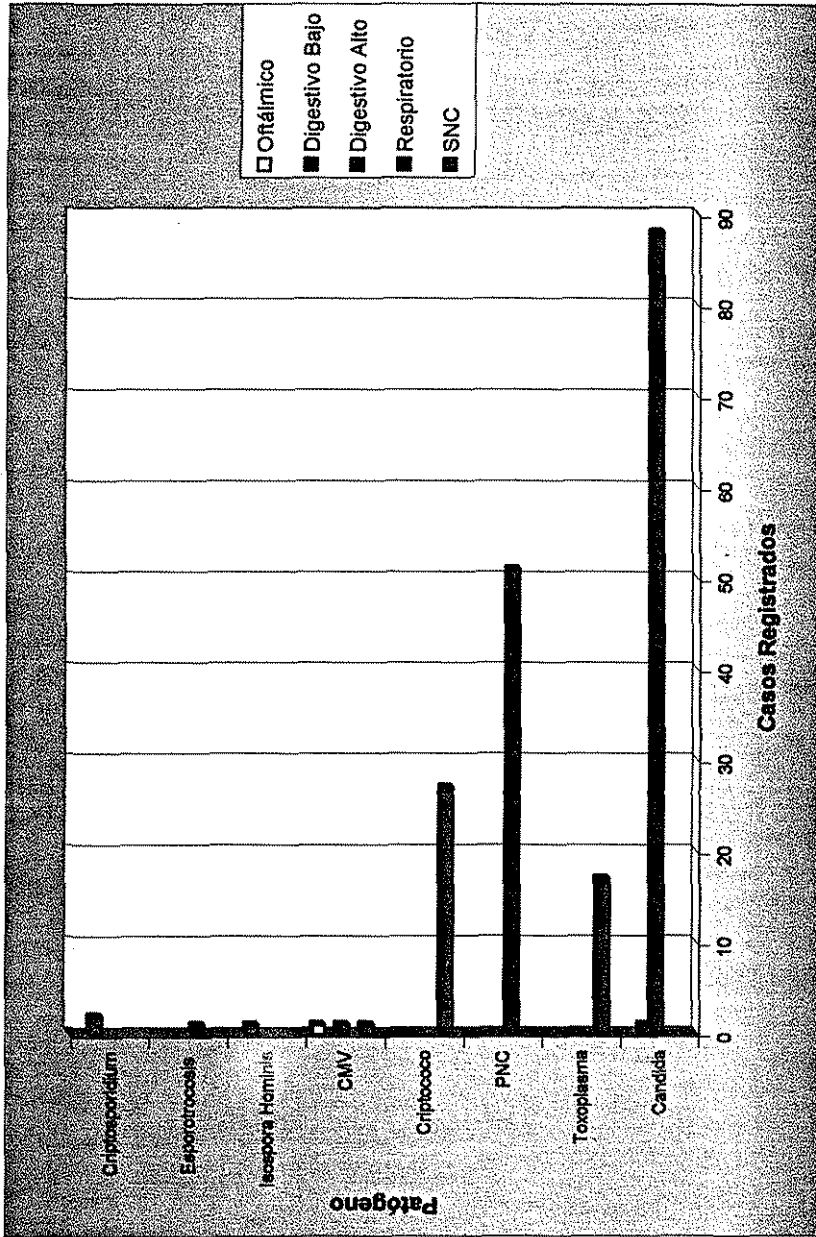
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 13. Enfermedades Oportunistas .  
Distribución por Órganos.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

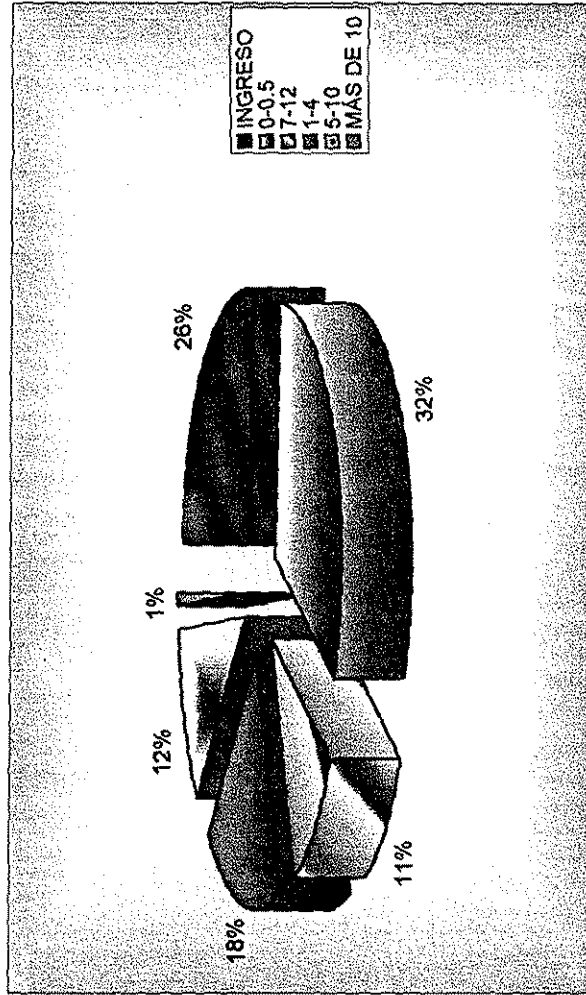
Figura 14. Prevalencia de Infecciones Oportunistas en diferentes Órganos



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

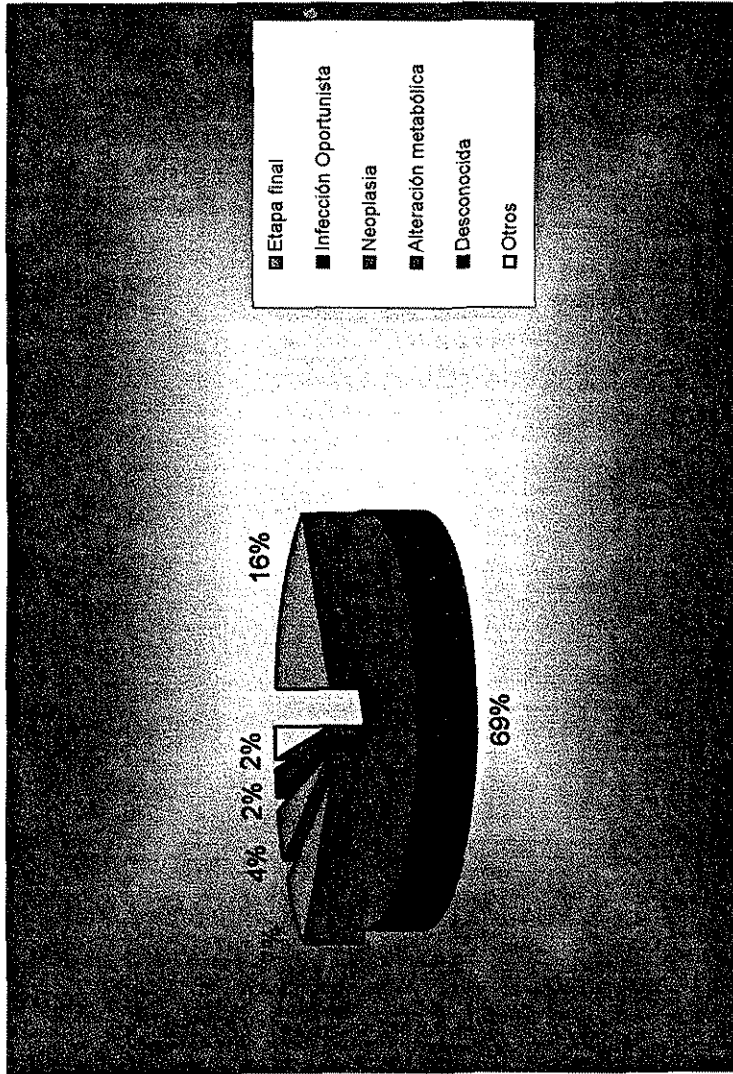
19-2

Figura 15. Tiempo de Diagnóstico Serológico a su Defunción (Años).



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

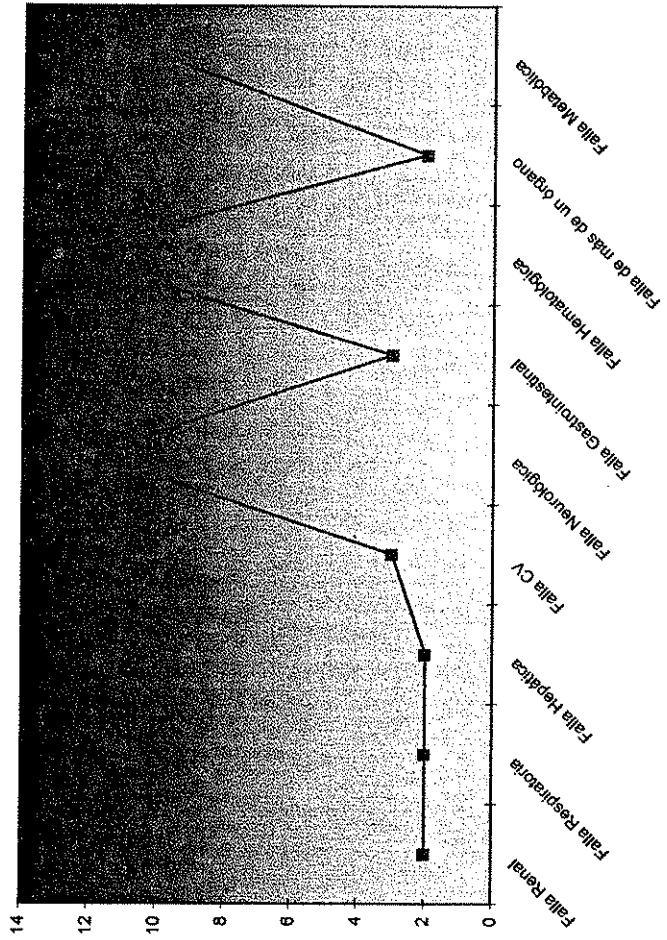
Figura 16. Causa de Defunción



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

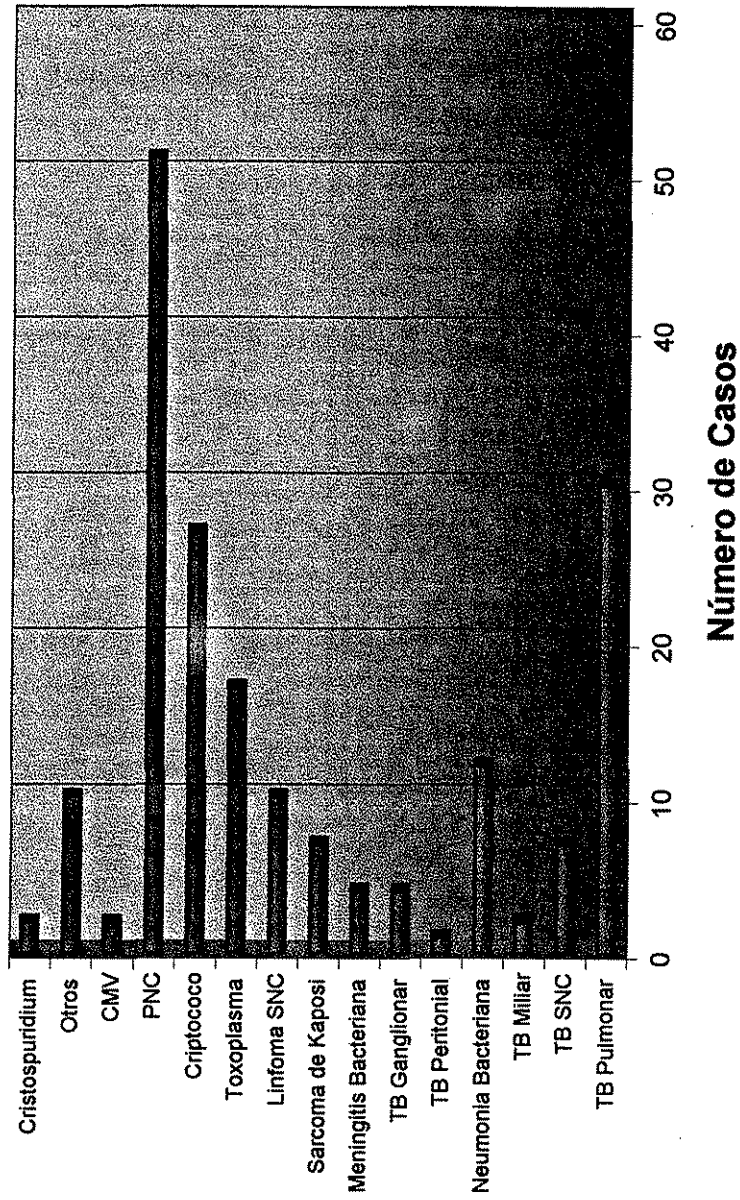


Figura 17. Defunción Directa por VIH



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 18. Defunción por Infección Oportunistista.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSION.

Es evidente que los pacientes sin acceso a la terapia antirretroviral continúa siendo un problema grave de morbi-mortalidad; y que en nuestro país el 65% de los habitantes no tiene acceso a servicios de seguridad social en los que quede incluido el costo tan alto de los fármacos antirretrovirales.

En nuestro estudio, de los pacientes con tratamiento antirretroviral, 52 pacientes (21.05%) únicamente 16 (33%) tuvo un tratamiento con triple esquema, probablemente adecuado, pero el apego a este fue únicamente de un 57% (9 pacientes); lo que también repercute en las complicaciones de su enfermedad. Lo que es de llamar la atención es que el acceso al tratamiento antirretroviral no es el factor determinante de la alta morbi-mortalidad en nuestra población, sino que el diagnóstico de 172 de nuestros pacientes (69.63%) se realizó en una etapa tardía (C3), lo que evidencia una ausencia por parte de los servicios de salud para la sospecha clínica temprana y confirmación diagnóstica; lo que refuerza nuestra observación que en México uno de los principales objetivos debe ser el diagnóstico temprano a través de difusión y educación en la población abierta en forma más clara e insistente; ya que los pacientes con diagnóstico tardío, aún en caso de acceso a tratamiento antirretroviral efectivo, tienen un pronóstico pobre a corto plazo.

Las causas directas e indirectas de muerte en esta población estudiada es la misma que en la etapa previa a tratamiento antirretroviral, por lo que consideramos que esta nueva era de antirretrovirales no llega a tener beneficios directos tan impactantes en poblaciones desprotegidas del Sector Salud, como en el caso de la gran mayoría de pacientes en los países subdesarrollados.

### CONCLUSIONES.

Con lo observado en este estudio, realizado en el Hospital General de México, reafirmamos la existencia de grandes diferencias sociales en nuestra población, en la cual, la población con accesos de servicios de salud y recursos económicos para la adquisición de tratamientos antirretrovirales tiene un mejor pronóstico, con una mayor sobrevida como se ha señalado en los diferentes artículos publicados; sin embargo, el resto de la población, sin seguridad social ni recursos económicos para la adquisición de fármacos antirretrovirales, como la atendida en nuestro hospital, está muy lejos todavía del beneficio de las nuevas terapias antirretrovirales y por consecuencia lejos de modificar la evolución de la enfermedad por VIH/SIDA, que se traduciría en una disminución de la morbi-mortalidad de este grupo de la población.

TEJIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA.

1. - Situación epidemiológica del SIDA.. WWW. CONASIDA. SIDA/ETS 1998;2 :4: 5-29.
2. - El SIDA en números. WWW. ONUSIDA/OMS Diciembre 1998.
3. - La epidemia del SIDA: Situación en diciembre del 2000. WWW. ONUSIDA. Diciembre 2000.
4. - Vigilancia del SIDA en las Américas. OPS. Informe bianual, junio 1999.
5. - El SIDA en México en el año 2000. WWW.CONASIDA. SIDA/ETS. Diciembre 2000.
- 6.- Fauci A., Clifford Lane H. Enfermedad por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: SIDA y procesos relacionados. Principios de Medicina Interna. En: Editores: Fauci A., Braunwald E., Isselbacher K. et al. Harrison. 14ª edición. España Mc Graw Hil - Interamericana. p: 2034-2038.
- 7.- Fauci A. Fisiopatogenia dela infección por VIH. En: Asociación de Medicina Interna de México. Educación Continúa para el Internista. SAM Medicina Interna 1a edición.. México Intersistemas. p:16-20.
- 8.- The pathogenesis of AIDS. Special report. Science and Medicine. March/April 1997: 6-13.
9. - Historia natural de la infección por VIH. WWW.VIH y SIDA. Julio 1998: 1-7.
10. - Clasificación de la infección por VIH/SIDA. WWW.VIH y SIDA. Febrero 1997: 1-3.
11. - Una visión general sobre las infecciones oportunistas en el SIDA. WWW.VIH y SIDA. Mayo 1998:1-2
- 12.- Mellors J., Muñoz A et al.. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers off HIV, infection: .Ann Inter. Med.1997; 126:946-954.
- 13.- Kazempouer K, Kammermaen L and Shahla S. Survaivor effects of ZDV, ddI, and ddC in patients with CD4 < 50 cells/mm3. Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology 1995;10,suppl 2: 97-106.
- 14.-Hogg R, Shaughnessi M, Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals: The Lancet: May 3 1997;349: 1294.
- 15.- Montaner J, Hogg R and Cols; Increased Zidovudine prescribing asociatie with Lamivudine, availability. JAMA febrero 28 1996; 275: 8:598.
- 16.- Hogg R., Heath K., Yip B., and cols. Improved survival among HIV infected individuals following initiation of Antiretroviral therapy. JAMA, february 11, 1998; 279:6: 450-454.
- 17.- Egger M., Hirschel B, Francioli P., and cols. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. BMJ 1997; 315:1194-9.

28



18. - Torres R., Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. *The New England Journal of Medicine*. May 22, 1997; 336: 21: 1531-1532.
- 19.- Mocroft A., Vella S., Benfield T., and cols. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *The Lancet* November 28, 1998; 352: 1725 -1730.
- 20.- Palella F., Delaney K., Moorman A., and cols. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*. March 26, 1998; 338:13: 853-860.
- 21.- Vittinghoff E., Scheer S., O'Malley P., and cols. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *The Journal of Infectious Diseases* 1999; 179:717-20.
- 22.- Carpenter Ch., Cooper D., Fischl M., and cols. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* January 19, 2000; 283: 3: 381-389.
- 23.- The CASCADE collaboration. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. *The Lancet* april 1, 2000; 355:1158-1159.
- 24.- Detels R., Muñoz A., McFarlane G., and cols. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA* November 4, 1998; 280:17:1497-1503.
- 25.- Valdez H., Chowdhry T., Asaad R., and cols. Changing spectrum of mortality due to Human Immunodeficiency Virus: Analysis of 260 deaths during 1995-1999. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:1487-93.
- 26.- Lundgren J., Pedersen C., Clumeck N., and cols. Survival differences in European patients with AIDS, 1979-89. *BMJ* 1994; 308: 1068-73.
- 27.- Chiasson M., Berenson L., Li W., and cols. Declining HIV/AIDS mortality in New York City. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* May 1 1999; 21: 1: 59-64.
- 28.- Carpenter Ch., Fischl M., Hammer S., and cols. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in 1997. Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* June 25, 1997; 277:24:1962-1969.

