

11227

174



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**PRONÓSTICO EN LA ENFERMEDAD POR VIH: EL
INDICE DE GRAVEDAD CLINICA Y OTROS
MARCADORES**

TESIS QUE PRESENTA EL

DR. SANTIAGO PEREZ PATRIGEON

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

México D. F. Octubre de 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




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.


DR. JORGE GONZALEZ CANUDAS
ASESOR PRINCIPAL
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE
MEDICINA INTERNA
HECMNSXXI



JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
HECMNSXXI

DR. JOSE HALABE CHEREM
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE MEDICINA
INTERNA
JEFE DE DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HECMNSXXI

INDICE

1- Resumen.....	4
2- Introducción y antecedentes	5
3- Planteamiento del problema	13
4- Hipotesis	20
5- Objetivos generales	21
6- Diseño	22
7- Variables	24
8- Criterios de selección	25
9- Resultados	26
10- Discusión	30
11- Conclusiones.....	33
12- Anexo 1 tablas	34
13- Anexo 2 gráficas	43
14- Bibliografía.....	51

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: Cuando un paciente con VIH/SIDA tiene CD4 menores a 200, la capacidad de este marcador para establecer su pronóstico se pierde por lo que se creó y validó el Índice de Gravedad Clínica (IGC) que clasifica a los pacientes de acuerdo a sus complicaciones en un periodo de 6 meses a partir del diagnóstico y que demostró ser un marcador pronóstico clínico. En este estudio se comparó el IGC con marcadores ya conocidos (CD4, Hb, CDC). **OBJETIVOS:** Estimar la sobrevida de dichos pacientes estratificados por grupos (CD4, Hb, CV, IGC, CDC). **DISEÑO:** Seguimos 305 pacientes estratificados de acuerdo con su cuenta de CD4 (<200; 200-500; >500), carga viral (<10000, 10 000- 55 000; > 55 000), hemoglobina (<8; 8-12; >12), y el estadio CDC de ingreso. Se estudió la sobrevida de cada grupo y se hizo dicho análisis según el IGC. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Análisis bivariado T de Student tomando como significativa una $P < 0.05$; el análisis estratificado para CD4 mediante la X^2 de Mantel-Haenzel; y el análisis multivariado mediante la regresión logística múltiple y análisis de riesgos proporcionales de Cox. Se estimó la sobrevida mediante la curva de Kaplan-Meier. **RESULTADOS:** se registraron un total de 709 complicaciones y 152 defunciones. La sobrevida de pacientes con SIDA C3 de 74.02% a 163 meses (IC 95%, 155- 171). La sobrevida de estos pacientes pero de acuerdo al IGC inicial fue del 99.33% a 192 meses (IC 95%, 189- 195) para los pacientes en IGC1, del 95.15% a 172 meses para los pacientes en IGC2, y del 54% a 113 meses (IC 95%, 99- 126) para los pacientes en estadio C3 con un IGC 3. **CONCLUSIONES:** El IGC es una clasificación que evalúa de forma más precisa el pronóstico de los pacientes con VIH/SIDA, que la clasificación de la CDC, es un marcador pronóstico independiente a la carga viral, los CD4 y la Hb que conserva su capacidad pronóstica en enfermedad avanzada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), produce una enfermedad crónica caracterizada por una disminución en la cuenta de linfocitos CD4. La consiguiente inmunodepresión, favorece la aparición de enfermedades oportunistas que definen al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) que ocasiona la muerte del paciente.

Desde los primeros casos reportados en 1981 el número de defunciones totales causadas por el SIDA desde el comienzo de la pandemia es alrededor de 21.8 millones de personas en el mundo entero. De éstos 17.5 millones fueron adultos y 4.3 millones fueron niños. Se estima actualmente el número de personas con que viven con VIH/SIDA asciende a más de 36.1 millones, de las que 1.4 millones son niños. Tan sólo en el año 2000 se infectaron 5.3 millones de personas más.

México ocupa el 13º lugar en cuanto al número de casos notificados mundialmente, tiene el tercer lugar en el continente americano. Los casos reportados hasta el momento suman más de 40 000. Las autoridades de salud en nuestro país considera

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

que existe un retraso en la notificación del 33% y un subdiagnóstico del 18.5%, por lo que se calcula que existen alrededor de 59 000 casos acumulados. De acuerdo a los resultados de múltiples estudios y encuestas en poblaciones específicas se estima que hay 116 000 a 174 000 infectados.

Históricamente la epidemia se puede dividir en diferentes etapas, la primera de 1983-1987 que se caracterizó por un aumento lento del número de casos. De 1988 a 1991 el incremento en los casos fue exponencial con un periodo de duplicación corto, mismo que se amortiguó entre los años 1992 a 1995 con periodos de duplicación más prolongados. Finalmente a partir de 1996 se ha visto una aparente estabilización con aproximadamente 4 000 casos nuevos de SIDA anualmente. De manera simultánea y de acuerdo a los avances en el tratamiento antirretroviral y de las complicaciones relacionadas al VIH/SIDA se logró disminuir de manera significativa la morbilidad y mortalidad de los pacientes. En un trabajo previo de éste mismo grupo de trabajo se evidenció que la mortalidad de los pacientes diagnosticados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

antes de 1988 era casi del 100% a 31 meses y los pacientes diagnosticados en el año 2000 tienen una mortalidad de 1.5% a 147 meses.

Originalmente el SIDA se manifestó en poblaciones de alto riesgo, principalmente, homosexuales, usuarios de drogas intravenosas que compartían agujas contaminadas y personas que recibieron hemoderivados de personas infectadas. Con el advenimiento de las pruebas serológicas para la detección de anticuerpos contra el VIH, la transmisión por hemoderivados disminuyó sustancialmente. A pesar de la aplicación de medidas preventivas la transmisión sexual continúa siendo la forma de contagio predominante. Es importante señalar que en México la relación hombre / mujer es de 6:1, sin embargo la incidencia de la infección en la mujer es cada vez mayor y con ella la infección perinatal.

La historia natural de la infección por VIH se puede dividir de manera práctica en 3 fases. La fase aguda inicia a partir de la infección y consiste en la respuesta inicial del huésped contra el virus. Esta fase suele ser asintomática o

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

manifestarse por un síndrome mononucleósico en 30-40% de los casos entre 20 y 30 días después de la aparición del antígeno p24 en suero. Durante ésta fase hay viremia pero no existen todavía anticuerpos contra el VIH. Uno a tres meses después aparecen los anticuerpos y se desarrolla la inmunidad celular específica. En éste periodo desaparece el antígeno p24, la viremia disminuye, los títulos de anticuerpos aumentan y la cuenta de linfocitos CD4 suele ser normal. La fase intermedia puede durar varios años, se caracteriza por una actividad proliferativa viral persistente con una adecuada respuesta de la inmunidad celular. Los pacientes se mantienen asintomáticos, o pueden desarrollar linfadenopatía generalizada. En ésta etapa los linfocitos CD4 disminuyen progresivamente, mientras la carga viral aumenta. La fase final o de crisis se caracteriza por un aumento en la actividad replicativa viral que coincide con un deterioro clínico manifestado por ataque al estado general, pérdida de peso, infecciones oportunistas, neoplasias o complicaciones relacionadas al VIH. A ésta serie de manifestaciones se conoce como SIDA. Habitualmente las

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cuentas de linfocitos CD4 son muy bajas, las cargas virales altas y si no recibe tratamiento específico y/o profilaxis, éste estado produce la muerte

Las enfermedades oportunistas que presentan los pacientes infectados con HIV son la principal causa de su morbimortalidad. Entre los diferentes grupos nosológicos que definen al SIDA en un paciente infectado por VIH, encontramos a las infecciones por gérmenes, no patógenos en individuos inmunocompetentes, que en el paciente inmunocomprometido producen manifestaciones clínicas localizadas o diseminadas como lo son hongos, parásitos, virus, bacterias y micobacterias. La susceptibilidad para cada uno de ellos dependerá de las condiciones generales del paciente, de su entorno, así como de su estado inmune cuyo principal determinante es la cuenta de linfocitos CD4 en sangre. Así mismo encontramos otras patologías que se asocian a la inmunodeficiencia celular severa neoplasias como por ejemplo linfoma, sarcoma de Kaposi, CACU. Otras enfermedades son ocasionadas directamente por el VIH como

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la encefalopatía o la neuropatía por VIH, entre otras. Un punto importante en el manejo de los pacientes con VIH/SIDA es la prevención primaria y secundaria de las enfermedades oportunistas lo cual ha resultado ser costo-efectivo

En 1985 la CDC propuso clasificar, con fines pronósticos, a cada paciente de acuerdo a 3 categorías clínicas y 3 categorías según el conteo de linfocitos CD4. En 1993 se modificó dicha clasificación, añadiendo a las categorías clínicas, algunas enfermedades relacionadas al SIDA. Durante varios años la cuenta CD4 se usó como principal marcador pronóstico sin embargo en aquellos pacientes con enfermedad avanzada la cuenta de linfocitos CD4 ya no predice la progresión de la enfermedad o la supervivencia del paciente. Hasta 1995 se desarrolló la técnica para la cuantificación de RNA de VIH-1 y en 1996 se propuso como marcador pronóstico inicial. La carga viral al momento diagnóstico mostró ser el predictor más poderoso de progresión a SIDA y de muerte por SIDA. En 1997 se combinaron la cuenta de linfocitos CD4 y la carga viral como marcadores de progresión a SIDA. Sin embargo, en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

los pacientes con enfermedad más avanzada también perdieron su capacidad para predecir la supervivencia del paciente. Con la aparición de terapia antirretroviral altamente activa se logró modificar drásticamente la historia natural de la enfermedad. Los efectos más importantes de la terapia antirretroviral altamente activa son la disminución de la replicación viral, la reconstitución inmune, la disminución de la morbimortalidad relacionada a enfermedades oportunistas y la mejoría de la supervivencia. Por otro lado han disminuido las hospitalizaciones, los días laborales perdidos por incapacidad y el gasto relacionado a enfermedades oportunistas o sus secuelas. Desde entonces la cuenta de CD4 y la carga viral se usan para evaluar la respuesta al tratamiento, desafortunadamente no están disponibles en todos los centros de atención a pacientes con VIH/SIDA por el costo. Uno de los inconvenientes de la terapia antirretroviral altamente activa son los efectos colaterales que pueden llegar a ser graves e incluso causar la muerte por lo que también se deben considerar en la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

determinación del pronóstico en los pacientes que reciben
tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades relacionadas al SIDA influyen en el pronóstico de los pacientes, sin embargo su diversidad es grande y no todas impactan de la misma forma en la sobrevivencia. De 1992 a 1997 Jeffrey L. Jones y su grupo de trabajo, estudiaron 12,982 pacientes infectados con VIH, observaron su evolución y encontraron que la primer enfermedad oportunista que presentaron independientemente del momento del diagnóstico, del género, o del modo de transmisión fue la neumonía por *Pneumocystis carinii* en un 36%. (cf. anexo 1 tabla n°1) Aunque fue un estudio extenso, los mismos autores consideran que puede estar incompleto por un subregistro y que además puede no ser representativo de toda la población de Estados Unidos, y por lo tanto de la población mundial. Es por lo tanto necesario estudiar la incidencia de dichas enfermedades en nuestra comunidad a fin de saber la evolución que pueden tener nuestros pacientes, además de poder establecer criterios de inicio y suspensión de profilaxis en nuestro país.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sabemos que las enfermedades relacionadas al SIDA pueden afectar en forma localizada o sistémica, lo cual modifica, por supuesto su gravedad, y por lo tanto su impacto en la sobrevida. La mayoría de los pacientes presentan varias enfermedades oportunistas en el transcurso de su enfermedad, si no es que simultáneamente por lo que el pronóstico de cada una de ellas se ve modificado. Aún así para conocer el impacto que tiene cada una en la enfermedad por VIH es necesario conocer la incidencia, el riesgo relativo, y el pronóstico de cada una de ellas.

Desde el inicio de la epidemia se han buscado marcadores que indiquen en individuos seropositivos el riesgo de progresar a SIDA o el de morir por complicaciones relacionadas al VIH/SIDA; estos marcadores reflejan en manera directa o indirecta la acción que ejerce el virus sobre el sistema inmunitario y se han usado en forma independiente o en combinación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Mediante un análisis multivariado se han identificado marcadores biológicos que de manera independiente indican progresión a SIDA como los que siguen:

- menos de 200 linfocitos CD4/mm³,
- menos de 25% de linfocitos totales,
- niveles séricos de β -2-microglobulina de más de 3 μ g,
- presencia de antígeno p24 en suero
- hematocrito menor de 40% o Hb < 8 g/dl

El descenso de la cuenta de CD4 y la aparición del antígeno p24 son predictores de desarrollo de SIDA a 2 años en un 67%, con intervalo de confianza (IC) al 95% de 31%-100%. La cuenta de linfocitos CD4 es uno de los dos mejores marcadores de progresión hasta ahora conocidos; los linfocitos CD4 constituyen el grupo celular que se destruye con mayor frecuencia, efecto causado directamente por el virus, originando la aparición de enfermedades oportunistas sobretodo cuando su cifra es menor a 200 células/mm³. Durante el periodo asintomático, la cuenta de CD4 es relativamente constante y habitualmente se encuentra dentro de

rangos normales. Cuando el paciente progresa a SIDA, la cuenta de linfocitos CD4 es variable y se complica su interpretación. Aún así este es el marcador biológico más utilizado, además de que indica el momento en que conviene iniciar la terapia retroviral y el tratamiento profiláctico para algunas infecciones oportunistas.

Estudios de poblaciones linfocitarias de pacientes homosexuales sin tratamiento han demostrado que la pérdida por año de células CD4 es de $80/\text{mm}^3$. Una pérdida mayor a $100 \text{ células}/\text{mm}^3$ al año se asocia con una progresión más rápida hacia los estadios finales de la infección.

Se han desarrollado nuevos métodos para medir la carga viral del VIH en fluidos corporales para identificar el índice de replicación o la infectividad, como por ejemplo el bDNA o método cuantitativo para la medición de RNA viral por una señal amplificada de DNA mensajero. A pesar de que es menos sensible que la medición de RNA por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el bDNA tiene la ventaja de

tener gran capacidad, velocidad, reproductibilidad y con un formato similar al ELISA.

Desde 1996 la Sociedad Internacional de SIDA (IAS) esta de acuerdo en la importancia de las mediciones de HIV-RNA (carga viral) para la predicción del riesgo de progresión clínica a SIDA y de muerte basados en la demostración reciente de ensayos clínicos de tratamientos combinados en los que se observa reducción de los niveles de HIV-RNA.

Sin embargo ninguno de estos métodos evalúa el aspecto clínico de la enfermedad. Cuando un paciente tiene una cuenta de linfocitos CD4 menor a 200, la capacidad para establecer su pronóstico se pierde y la sobrevida varía de acuerdo al tipo de complicaciones presentadas. La información sobre el número y tipo de complicaciones para estimar el pronóstico de los pacientes con SIDA es limitada lo que ha dificultado la conformación de un índice pronóstico.

Con este fin se validó en un trabajo previo de este grupo, el Índice de Gravedad Clínica (cf anexo 1 tabla 3) que clasifica a los pacientes de acuerdo a las complicaciones

desarrolladas en un periodo de 6 meses (a modo de ejemplo se muestran en anexo 1 tabla n°2) y que demostró predecir mortalidad en forma significativa en una cohorte de 305 pacientes. Encontrando una supervivencia del 98.6% para el IGC1 a 189 meses (IC95%, 187-192), del 93.9% a 157 meses (IC95%, 150-165) para el IGC 2, y finalmente de 57.7% a 112 meses (IC95%, 100-124) para el IGC 3. Sin embargo con el fin de evaluarlo como herramienta para calcular el pronóstico de los pacientes con VIH/SIDA decidimos compararlo con los marcadores pronósticos ya conocidos y con la clasificación de la CDC.

Por tanto podemos establecer las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿ El IGC es un marcador pronóstico independiente de los CD4, de la carga viral y de la Hemoglobina?

- 2- En la enfermedad grave por VIH, persiste el poder predictivo del IGC independientemente de la cuenta de CD4, o el estadio de la CDC?

HIPOTESIS

- 1- El IGC es un marcador pronóstico independiente a los marcadores conocidos
- 2- El IGC mantiene la capacidad para predecir mortalidad o progresión en la enfermedad avanzada.

OBJETIVOS

- Observar la incidencia de las enfermedades oportunistas en pacientes con HIV/SIDA que acuden a la clínica de SIDA del HE CMNsXXI
- Estratificar a los pacientes de acuerdo a la cantidad de Hb, cuenta de CD4, carga viral e IGC.
- Estimar la supervivencia de dichos pacientes de acuerdo a la estratificación por grupos

DISEÑO

Se estudió una cohorte de pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI en el departamento de medicina interna, obteniendo información demográfica, antropométrica, de la evolución clínica y de resultados de laboratorio a partir de los expedientes. Dicha información se obtuvo mediante una hoja de captura (cf. anexo), que se vació a una hoja de cálculo y finalmente se analizó utilizando SPSS v11. Se estratificaron a los pacientes en tres grupos de acuerdo con su cuenta CD4 (<200; 200-500; >500), de acuerdo a su carga viral (<10 000, 10 000- 55 000; > 55 000), y de acuerdo a su nivel de hemoglobina (<8; 8-12; >12), así como por el estadio CDC e IGC de ingreso. Se estudió de esta forma la supervivencia de cada grupo y posteriormente se hizo dicho análisis según el IGC.

análisis estadístico

Se elaborarán tablas de múltiples entradas para anotar los datos demográficos y los resultados de la muestra; para

variables de intervalo se calcularán promedio y desviación estándar; las variables categóricas se expresarán con proporciones e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) correspondientes

Para el análisis de los resultados se utilizará el análisis bivariado T de Student tomando como significativa una $P < 0.05$; el análisis estratificado para CD4 mediante la X^2 de Mantel-Haenzel; y el análisis multivariado mediante la regresión logística múltiple y análisis de riesgos proporcionales de Cox. Se estimará la sobrevida mediante la curva de Kaplan-Meier

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VARIABLES

Valoración	Detalles
Datos demográficos y administrativos	Nombre completo, número de afiliación, fecha y lugar de nacimiento, lugar de residencia, escolaridad, ocupación y fecha de ingreso a vigilancia
Antecedentes no relacionados a VIH	Historial médico completo
Antecedentes relacionados a VIH	Fecha de diagnóstico, factores de riesgo, complicaciones, hospitalizaciones, tratamientos previos, reacciones adversas al tratamiento.
Enfermedades intercurrentes	Fecha de diagnóstico, asociación a VIH, asociación a tratamiento, días de hospitalización
Tratamiento antirretroviral	Esquema, dosis, fecha de inicio, fecha de cambio y motivo del cambio
Tratamiento profiláctico	Esquema, dosis y tiempo de tratamiento
Laboratorio	Biometría hemática, tiempos de coagulación, química sanguínea, electrolitos séricos, VDRL, reactantes de fase aguda, ácido úrico, perfil de lípidos, pruebas de función hepática, pancreática y renal.
Serología de Hepatitis B y C	HBs-Ag y anti HCV ab. No se necesita si se realizó previamente y se tienen disponibles los resultados.
Determinación de carga viral y CD4	Al ingreso, cada 6 meses, antes de cambiar esquema antirretroviral o 6-8 semanas después de cambiar esquema antirretroviral
Rayos X de Tórax	Solamente para pacientes con enfermedad pulmonar / cardíaca activa.
Electrocardiograma de 12 derivaciones	Para pacientes de más de 50 años de edad o aquellos con antecedentes o historial familiar de enfermedades cardiovasculares, en caso de que no se cuente con uno en el último año.
Otros estudios de laboratorio o de gabinete	De acuerdo a las necesidades del paciente
Escalas	CDC, Karnofsky e IGC

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes mayores de 16 años de edad infectados con VIH-1, sin importar la forma de contagio, que se encuentren en vigilancia en nuestro hospital con por lo menos 6 meses de seguimiento, con carga viral y conteo de linfocitos CD4 que no hayan iniciado tratamiento antirretroviral o estén recibiendo HAART

Los pacientes deben poder y desear proveer un consentimiento informado por escrito (para pacientes de menos de 18 años de edad, un padre o un tutor legal también puede firmar el Formulario de Consentimiento Informado).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1- Pacientes sin expediente
- 2- Pacientes con menos de 6 meses de seguimiento.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS:

Se evaluaron 305 pacientes de los cuales 259 fueron hombres y 56 mujeres. El 69.7% se contagió por contacto homosexual, 10.2% se contagiaron por medio de transfusión sanguínea, y el resto obtuvieron la infección por contacto heterosexual, laboral, o por trasplante (anexo 1 tabla n°4). El 84% de los pacientes analizados en éste estudio ingresaron a éste hospital con diagnóstico de SIDA y de éstos el 80% se encontraban en estadio C3. Sólo 49 pacientes iniciaron su seguimiento como seropositivos asintomáticos.

No hubo diferencias entre cada uno de los grupos en cuanto variables demográficas y socioeconómicas, al tratamiento utilizado, ni en cuanto a los laboratorios generales (cf. anexo 1 tabla n°5).

Durante el tiempo de seguimiento se registraron un total de 709 complicaciones y 152 defunciones. Las causas de las complicaciones y de las defunciones se muestran en el anexo 1 tabla n°6 y en el anexo 2 gráfica n°1. La complicación más frecuente en nuestra cohorte fue la candidiasis (114

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

casos) en sus diferentes presentaciones, entre ellas la orofaríngea resultó ser la más frecuente con 79 casos. Las siguientes causas de morbilidad fueron las neumonías bacterianas con 69 casos, seguidas del síndrome de desgaste con 64 casos, las neuroinfecciones con 60 casos (toxoplasma, criptococo, bacterias, virus y micobacterias en orden de frecuencia) posteriormente 57 casos de infección por citomegalovirus, cuyas presentaciones más frecuentes fueron la coriorretinitis con 38 casos y la enterocolitis con 12. En total, se reportaron 56 casos de tuberculosis en ésta cohorte, de los cuales 30 se presentaron como tuberculosis pulmonar y los demás se distribuyeron en diferentes localizaciones (ganglionar, renal, peritoneal y sistema nervioso central) Las neoplasias más frecuentes observadas en éste grupo de pacientes con SIDA fueron en primer lugar el sarcoma de Kaposi, posteriormente los linfomas y finalmente la enfermedad de Hodgkin

Las complicaciones con mayor mortalidad fueron: la neumonía por *P. carinii*, los linfomas, las neuroinfecciones

(bacterianas, tuberculosas y parasitarias), la tuberculosis, el sarcoma de Kaposi, la infección sistémica por citomegalovirus y las neumonías bacterianas. Fallecieron 27 pacientes de los 57 con tuberculosis para una mortalidad en éste grupo de pacientes de 50%.

Se estratificaron los pacientes por CD4 en tres grupos como sigue: < 200 células, entre 200 y 500 y finalmente > de 500 CD4. Por Hb se clasificaron en los siguientes grupos: < 8, 8- 12, y > 12. Por carga viral se clasificaron en pacientes con < de 10000 copias/ml, 10000 - 55 000, y > de 55 000.

Se graficaron los resultados de sobrevida de acuerdo a los grupos mencionados de CD4 (cf anexo 2 gráfica n°2), en las cuales se observan diferencias significativas, encontrando una sobrevida de 92.48% a 189 meses (IC 95%, 182-196) para los pacientes con CD4 menores a 200, de 98.28% a 189 meses (IC 95%, 186-193) para pacientes con CD4 de 200- 500, y del 100% a 157 meses para pacientes con CD4 mayores a 500 (cf anexo 2 gráfica n°4). En cuanto a la sobrevida de pacientes de acuerdo al estadio inicial encontramos una sobrevida para

pacientes con SIDA C3 de 74.02% a 163 meses (IC 95%, 155-171) (cf. anexo 2 gráfica nº5). Posteriormente se analizó la sobrevida de estos pacientes con SIDA C3 pero de acuerdo al IGC inicial. Encontramos entonces una sobrevida del 99.33% a 192 meses (IC 95%, 189- 195) para los pacientes en IGC1, del 95.15% a 172 meses para los pacientes en IGC2, y finalmente del 54% a 113 meses (IC 95%, 99- 126) para los pacientes en estadio C3 con un IGC 3. (cf. anexo 2 gráfica 7).

DISCUSION:

La infección por el VIH ha tomado proporciones tan grandes que cualquier estudio de investigación en relación a ella está justificado. La terapia antirretroviral altamente efectiva cambió de manera drástica el pronóstico de los pacientes infectados, y ahora se le considera como una enfermedad crónica. Se comentó a lo largo de este estudio que ciertos marcadores pronóstico están bien definidos, sin embargo no toman en cuenta el estadio clínico de los pacientes. Además dichos marcadores pierden capacidad pronóstica cuando se utilizan en la enfermedad avanzada. La idea de nuestro equipo de trabajo fue desarrollar una nueva clasificación que evaluara el aspecto clínico de la enfermedad como una herramienta útil en la estimación del pronóstico de nuestros pacientes. Una vez validado el Índice de Gravedad Clínica, quisimos compararlo con los marcadores ya conocidos. Las curvas de sobrevivida muestran una clara diferencia entre los grupos definidos, así como cuando se analiza cada uno de ellos de acuerdo al IGC. En otras palabras

analizamos por ejemplo la sobrevida de acuerdo al IGC en los pacientes en estadio C3 que según la escala propuesta por la CDC, tienen el peor pronóstico. Observamos que nuestra escala permite subclasificarlos en grupos con diferente pronóstico. Es decir que la sobrevida de un paciente con C3 y un IGC1 es mejor que la sobrevida de un paciente en C3 pero con IGC3. Pudimos observar de acuerdo a esto que el IGC mantiene su capacidad de predecir mortalidad en la enfermedad avanzada. Al analizar la curva de sobrevida de acuerdo al estadio de la CDC, observamos que la curva que presenta diferencias significativas es la del estadio C3. Las curvas de los demás estadios tienen un comportamiento semejante. Esto nos indica que es muy útil identificar a un paciente como C3, pero no es así para los demás estadios. Nuestra clasificación IGC se comporta diferente, presentando diferencias marcadas para cada una de los estadios. Aún falta mucho pues el IGC, al igual que la clasificación de la CDC es estático. Es decir que un paciente permanece con el estadio más avanzado que haya alcanzado, sin poder regresar a

estadios menos graves aún a pesar que su evolución sea adecuada. Sería ideal establecer una clasificación "movible" que permitiera evaluar a nuestros pacientes en forma dinámica. Este aspecto, es actualmente estudiado por nuestro equipo de trabajo.

CONCLUSIONES:

Con los resultados obtenidos en este trabajo podemos concluir que el IGC es una clasificación que evalúa de forma más precisa el pronóstico de los pacientes con VIH/SIDA, que la clasificación de la CDC actualmente en uso. Además nuestro índice es un marcador pronóstico independiente a la carga viral, los CD4 y la Hb. Por otro lado, el Índice de Gravedad Clínica conserva su capacidad pronóstica en la enfermedad avanzada, lo que no sucede con los demás marcadores pronósticos. Y finalmente podemos comentar que es una herramienta pronóstica esencialmente clínica lo cual puede ser útil en lugares con pocos recursos como sucede en nuestro país.

Anexo 1 Tablas:

Tabla N°1: Porcentaje de personas con SIDA cuya enfermedad oportunista mencionada presentaron primero

ENFERMEDAD ASOCIADA	PORCENTAJE DE
Neumonía por Pneumocystis	35.9
Candidiasis esofágica	12.4
Sarcoma de Kaposi	11.6
Síndrome de desgaste	7.8
Mycobacterium avium	6.4
Tuberculosis pulmonar	5.0
Cryptococcosis pulmonar	4.3
Encefalopatía por VIH	4.2
Retinitis por Cytomegalovirus	3.7
Enfermedad por	3.2
Toxoplasmosis cerebral	3.0
Cryptosporidiasis crónica	2.7
Neumonía recurrente	2.5
Tuberculosis extrapulmonar	2.1
Herpes simple crónico	2.1
Linfoma inmunoblástico	1.5
Leucoencefalopatía progresiva	1.0
CACU invasor	0.9
Histoplasmosis diseminada	0.7
Linfoma de Burkitt	0.7
Otras mycobacterias diseminadas	0.6
Linfoma primario de SNC	0.4
Candidiasis pulmonar	0.3
Coccidioidomicosis diseminada	0.1
Speticemia por Salmonella	0.1

Jones JL, Hanson D, Dworkin MS, Alderton DL, Fleming PL, et al. **Surveillance for AIDS-defining Opportunistic Illnesses, 1992-1997.** Morb and Mort Week Rep April, 16 1999 48(SS-2);1-22

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla n°2. Lista de complicaciones para el cálculo del IGC

GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
ANEMIA	CRITOSPORIDIASIS	CANCER CERVICOUTERINO
ANGIOMATOSIS BACILAR	DIARREA CRONICA	CANDIDIASIS DISEMINADA
CANDIDA MUCOCUTÁNEA	DISPLASIA CERVICAL	CARDIOMIOPATIA HIV
DERMATITIS SEBORREICA	ISOSPORIDIASIS	CMV DISEMINADO
DIARREA AGUDA	LEPTOSPIROSIS	DEMENCIA POR HIV
H. SIMPLE MUCOCUTÁNEO	MICOSIS PULMONARES	ENF. DE HODGKIN/LINFOMA
HERPES ZOSTER NO COMPLICADO	MICROSPORIDIASIS	H. SIMPLE DISEMINADO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla n°2(cont.) complicaciones para el cálculo del IGC

GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
LEUCOPENIA	NEFROPATIA POR VIH	HISTOPLASMOSIS PULMONAR
LEUCOPLAQUIA VELLOSA	NEUMONIA BACTERIANA COMPLICADA (absceso o empiema)	INFECCION DE SNC VIRAL, BACTERIAS, HONGOS, MICOBACTERIAS O PARASITOS
LINFADENOPATIA GENERALIZADA	PANSINUSITIS CRONICA	KAPOSI DISEMINADO (3 o 4)
MOLUSCO CONTAGIOSO	SARCOMA DE KAPOSI CUTANEO	LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA
NEUMONIA BACTERIANA NO COMPLICADA	SEPSIS POR OTRAS BACTERIAS	LINFOMA SNC
NEUMONIA VIRAL	SEPSIS POR <i>Salmonella typhi</i> y <i>S. Enteritidis</i>	MICOBACTERIAS ATÍPICAS
SIFILIS PRIMARIA Y SECUNDARIA	SIFILIS TERCIARIA	MELOPATIA (POLIRADICULO O MONONEUROPATIAS)
	SINDROME RETROVIRAL AGUDO	NEUMONIA POR <i>Pneumocystis carinii</i>
	TUBERCULOSIS LOCALIZADA	SX. DE DESGASTE
	VARICELA/ZOSTER COMPLICADO	TUBERCULOSIS MILIAR

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla nº3. Método para calcular el índice de Gravedad Clínica para pacientes con HIV/SIDA

COMPLICACION INICIAL	COMPLICACION MÁS SEVERA EN LOS SIGUIENTES 6 MESES			
	0	1	2	3
0	IGC 1	IGC 1	IGC 2	IGC 3
1	IGC 1	IGC 1	IGC 2	IGC 3
2	IGC 2	IGC 2	IGC 2	IGC 3
3	IGC 3	IGC 3	IGC 3	IGC 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla n°4. Factores de riesgo de pacientes con VIH/SIDA:

FACTOR RIESGO	# PACIENTES
HOMOSEXUAL	129
HETEROSEXUAL	102
BISEXUAL	36
TRANSFUSION	31
DROGAS IV	4
LABORAL	1
TRANSPLANTE	2
Total	305

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 5: Estadísticas descriptivas de los datos de laboratorio expresados por grupo de IGC.

LAB	IGC	Mínimo	Máximo	Media	Error estandar	Desviación estandar
Hemoglobina g/dl	1	7,0	18,2	14,432	,115	1,996
	2	7,0	16,6	12,825	,302	2,486
	3	1,6	18,9	11,579	,165	2,996
Leucocitos Cels/mm ³	1	2000	11200	5498,73	99,73	1724,56
	2	420	10900	4810,59	240,95	1986,95
	3	250	28600	5125,59	207,32	3760,50
Plaquetas Cels/mm ³	1	8000	491000	210248,32	4364,53	75343,43
	2	11000	452000	212835,82	11969,73	97976,43
	3	262	630000	200829,53	6136,18	109251,57
Glucosa g/dl	1	63	430	100,69	2,11	36,17
	2	48	465	102,51	6,36	51,71
	3	34	866	109,54	3,85	69,67
Urea	1	6	325	33,22	1,68	28,73
	2	10	79	31,83	1,81	14,74
	3	0	380	37,94	2,13	38,29
Creatinina	1	,4	6,1	1,113	2,490E-02	,428
	2	,5	2,7	1,115	5,214E-02	,424
	3	,1	104,0	1,440	,321	5,790
Colesterol	1	20	412	170,24	3,35	55,99
	2	44	321	143,57	7,03	54,91
	3	38	397	141,64	3,35	55,98
Triglicéridos	1	23	1206	263,77	14,29	191,20
	2	17	446	207,53	16,90	101,38
	3	46	740	181,08	10,23	114,78
Bilirrubinas	1	,18	14,19	1,0898	9,821E-02	1,5373
	2	,26	6,90	,9513	,1615	1,0955
	3	,10	9,80	1,0239	6,669E-02	1,0816
Albumina	1	,9	5,7	4,261	3,872E-02	,646
	2	1,8	6,8	3,818	,130	,984
	3	,9	5,3	3,233	5,789E-02	,969
TGP/ALT	1	8	750	48,49	3,66	62,71
	2	7	184	40,93	4,98	40,14
	3	3	618	48,42	3,24	56,37
TGO/AST	1	11	973	49,42	4,29	73,40
	2	9	483	59,70	9,95	80,22
	3	4	744	65,86	4,72	82,21

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Tabla 5(cont.): Estadísticas descriptivas de los datos de laboratorio expresados por grupo de IGC.

LAB	IGC	Mínimo	Máximo	Media	Error estandar	Desviación estandar
Fosfatasa alcalina	1	34	1455	176,52	10,30	167,72
	2	49	1085	152,71	22,06	169,48
	3	26	3205	223,53	19,71	323,80
Deshidrogenasa láctica	1	93	3340	412,10	19,07	305,20
	2	87	836	355,70	23,35	160,11
	3	62	9322	599,06	59,22	858,11
CPK	1	25	415	122,03	16,74	97,61
	2	12	251	70,20	45,33	101,36
	3	6	1193	104,84	22,24	200,15
Amilasa	1	23	1444	162,38	11,28	139,93
	2	77	1059	209,13	47,16	231,06
	3	4	1700	196,04	26,87	289,40
Lipasa	1	22	1250	326,82	123,34	409,08
	2	55	81	66,75	5,98	11,95
	3	2	860	161,64	49,00	244,98
GGT	1	15	1182	113,06	35,30	205,80
	2	11	467	139,33	71,83	175,95
	3	3	1156	178,13	38,55	249,84
Acido úrico	1	2,3	9,2	6,032	,219	1,642
	2	2,2	10,7	5,041	,576	2,373
	3	,5	15,9	5,193	,217	2,683
Número de CD4	1	3	893	275,99	10,87	194,98
	2	6	1214	193,45	20,18	177,08
	3	1	995	150,50	14,04	154,41
Número de CD8	1	12	3355	1009,37	33,26	575,17
	2	25	1919	769,58	49,84	425,84
	3	19	2954	872,69	55,79	574,42
Log10 carga viral	1	1,698970	6,495622	4,260549	7,684897E-02	1,045259
	2	1,977723	5,925312	4,302768	,156097	1,103779
	3	1,763427	6,292256	4,050124	,168601	1,131011

Tabla n°6. Morbimortalidad En Pacientes Con Hiv/Sida

HE CMN SXXI

COMPLICACION	CASOS	MUERTES
NEUMONIA POR P. CARINII	35	30
TOXOPLASMOSIS SNC	28	16
TB PULMONAR	30	15
CMV DISEMINADO	19	12
NEUMONIA BACTERIANA	69	12
TB SISTEMICA	26	12
LINFOMA	15	10
CRUPTOCOCOSIS SNC	13	9
KAPOSI DISEMINADO	9	9
MENINGITIS BACTERIANA	10	8
LINFOMA SNC	7	7
ENCEFALITIS VIRAL	5	2
HERPES DISEMINADO	2	2
LMP	1	2
MIOCARDIOPATIA POR HIV	2	2
SEPSIS POR SALMONELLA	2	2
HISTOPLASMOSIS PULMONAR	4	1
MAC	3	1
ADENOPATIA GENERALIZADA	4	
ANEMIA	3	
ANGIOMATOSIS BASILAR	1	
BICITOPENIA	2	
CANDIDIASIS ESOFAGICA	34	
CANDIDIASIS ORAL	79	
CANDIDIASIS SISTEMICA	1	
CONDILOMATOSIS ANAL	7	
CORIORETINITIS CMV	38	
CRUPTOCOCOSIS DISEMINADA	2	
CRUPTOSPORIDIASIS	4	
DEMENCIA	1	
DEPRESION MAYOR	3	
DERMATITIS SEBORREICA	2	
DIARREA CRONICA	44	
ENDOCARDITIS	1	
ENF. DE HODGKIN	1	
ENTERITIS HERPETICA	1	
HERPES SIMPLE	21	
HERPES ZOSTER	38	

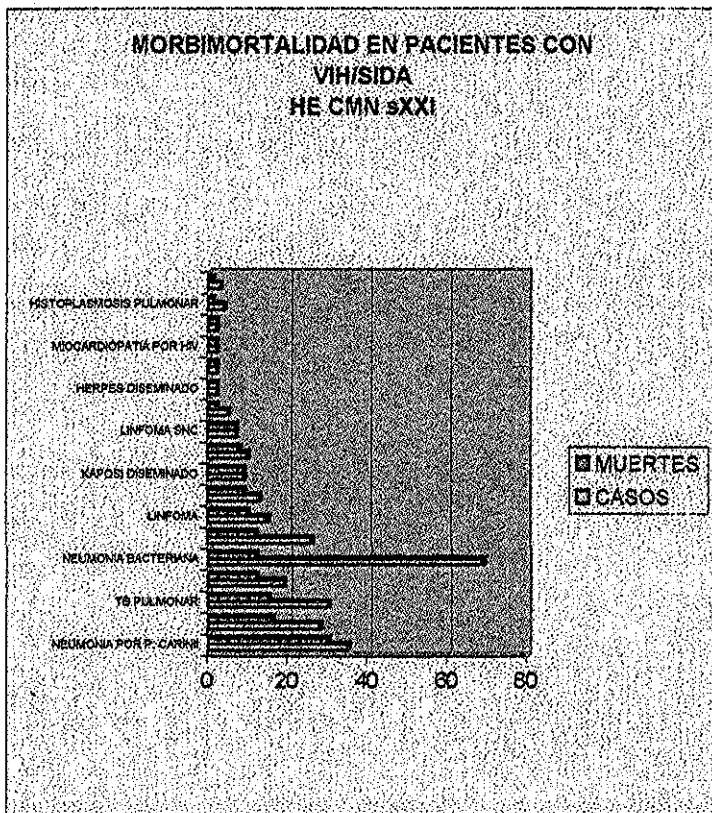
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 6(cont.) Morbimortalidad En Pacientes Con Hiv/Sida

HE CMN SXXI

COMPLICACION	CASOS	MUERTES
KAPOSI CUTANEO	30	
LIPODISTROFIA	1	
LISTERIOSIS SNC	1	
LITIASIS URETERAL	1	
MIELOPATIA HIV	1	
MOLUSCO CONTAGIOSO	9	
NEFROPATIA POR HIV	1	
NEUMONIA VIRAL	1	
NEUROPATIA DESMIELINIZANTE	1	
NEUROSIFILIS	1	
PANCITOPENIA	9	
PANCREATITIS	5	
PANCREATITIS POR FARMACOS	3	
PERITONITIS ESPONTANEA	1	
SAMONELLOSIS	3	
SIFILIS SECUNDARIA	1	
SINUSITIS	5	
STRONGILOIDIASIS	1	
SX. DESGASTE	64	
TROMBOCITOPENIA	2	
UVEITIS	1	

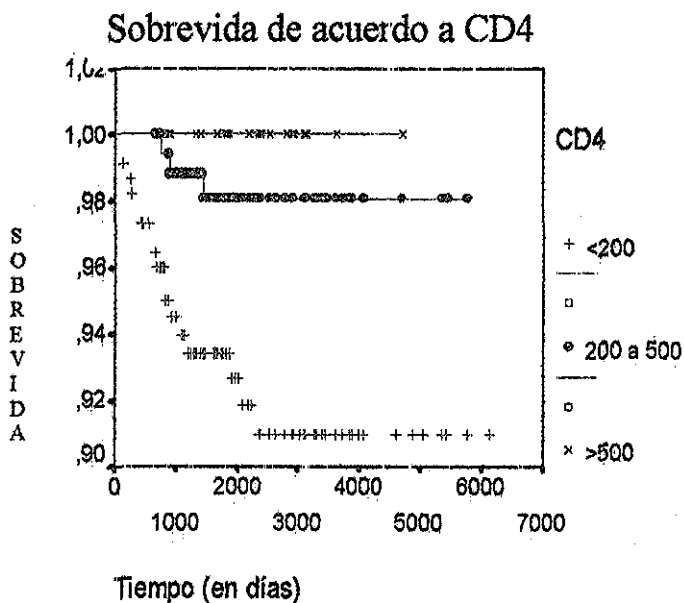
Anexo 2 gráficas:
Gráfica 1.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gráfica 2. Sobrevivencia de acuerdo a CD4 en pacientes con VIH/SIDA

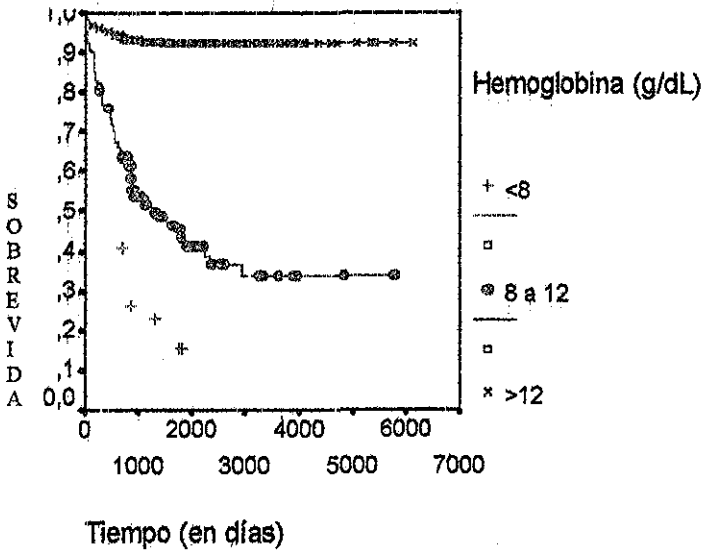
Pacientes con VIH/SIDA



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gráfica 3.

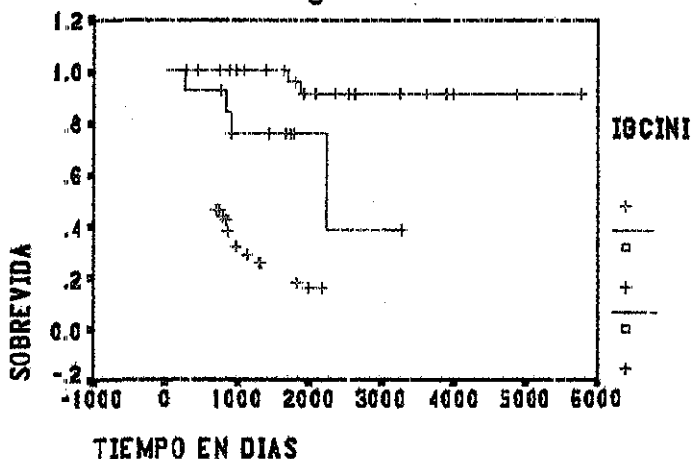
Sobrevida de acuerdo a CD4



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

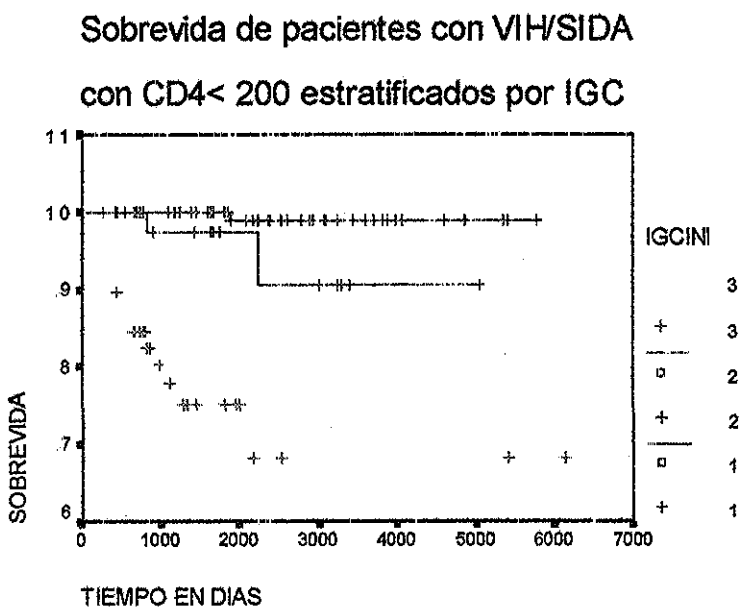
Gráfica 4. Sobrevida de pacientes con VIH/SIDA con Hb de 8 a 12g/dl según IGC

**Sobrevida de pacientes
con VIH/SIDA con Hb de 8-12g
según IGC**



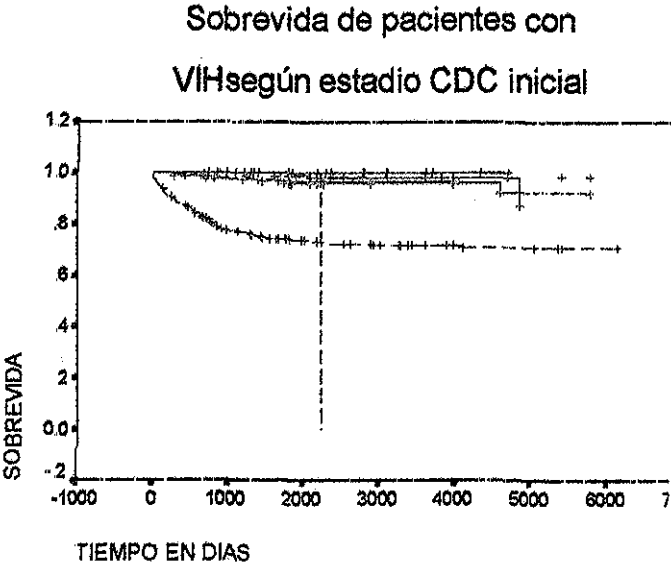
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gráfica 5. Sobrevida de pacientes con VIH/SIDA con CD4 MENORES A 200 según IGC



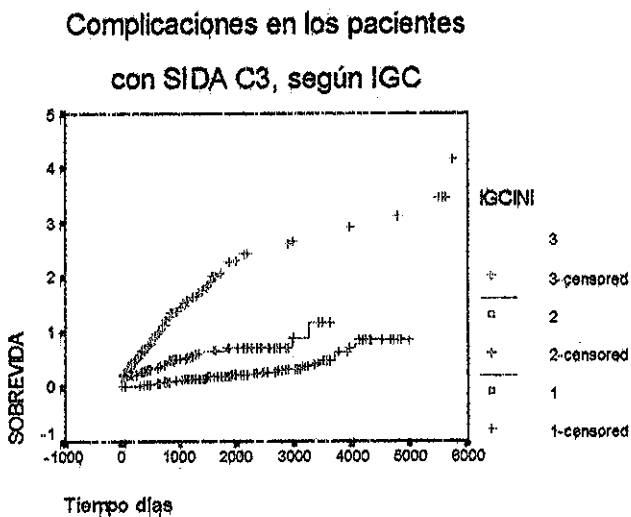
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Gráfica 6. Sobrevida de pacientes con VIH/SIDA según estadio CDC inicial



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**Gráfica 7. Complicaciones en los pacientes con SIDA C3,
según IGC**

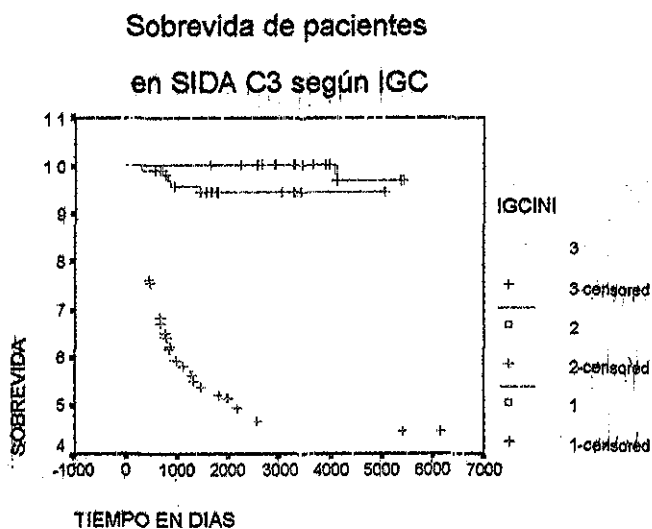


**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Gráfica 8. Complicaciones en los pacientes con SIDA

C3, según IGC



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA:

1. UNAIDS, WHO. AIDS epidemic update: December 2000
Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS,
2000
2. Enfermedades Infecciosas y Microbiológicas
noviembre-diciembre 1998, Año 18, Vol 18, No 6 p
236-244
3. *Pneumocystis pneumonia* — Los Angeles. MMWR Morb
Mortal Wkly Rep 1981;30:250-2.
4. Sepkowitz KA. AIDS — the first 20 years. N Engl J Med
2001;344:1764-72.
5. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among
homosexual men New York City and California. MMWR
Morb Mortal Wkly Rep 1981;30:305-8
6. A cluster of Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii*
pneumonia among homosexual male residents of Los
Angeles and Orange Counties, California. MMWR Morb
Mortal Wkly Rep 1982;31:305-7
7. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among
Haitians in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly
Rep 1982;31:353-4, 360-1.
8. *Pneumocystis carinii pneumonia* among persons with
hemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep
1982;31:365-7
9. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)
— United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep
1982;31:507-8, 513-4.
10. Masur H, Michelis MA, Wormser GP, et al. Opportunistic
infection in previously healthy women: initial
manifestations of a community-acquired cellular
immunodeficiency. Ann Intern Med 1982;97:533-9
11. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS):
precautions for clinical and laboratory staffs. MMWR
Morb Mortal Wkly Rep 1982;31:577-80
12. Lundgren JD, Mocroft A, Gatell JM, Ledergerber B,
Monforte A, Hermans P, et al for the EuroSIDA Study
Group. A clinically prognostic scoring for patients

receiving highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA Study. *J Infect Dis* 2002; 185:178-87

13. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR Jr, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122:573-9.
14. Detels R, Tarwater P, Phair JP, Margolick J, Riddler SA and Muñoz A for Multicenter cohort Study. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2001;15:347-55
15. Taffe, Patrick Rickenbach, Martin Hirschel, Bernard a Opravil, Milos b Furrer, Hansjakob c Janin, Pascal Bugnon, Florence Ledergerber, Bruno b Wagners, Thomas d Sudre, Philippe *. and the Swiss HIV Cohort Study. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. *AIDS*. 16(5): 747-755, March 29, 2002
16. Ghani, Azra C. * de Wolf, Frank + Ferguson, Neil M. * Donnelly, Christl A. *. Coutinho, Roel ++ Miedema, Frank [S] Goudsmit, Jaap + Anderson, Roy M. * Surrogate Markers for Disease Progression in Treated HIV Infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 28(3):226-231, November 1, 2001.
17. Zambarakji, Hadi J 1. Newson, Roger B 2. Mitchell, Suzanne M 1. CMVR diagnoses and progression of CD4 cell counts and HIV viral load measurements in HIV patients on HAART. *British Journal of Ophthalmology*. 85(7): 837-841, July 1, 2001.
18. Poundstone, Katharine E. a. Chaisson, Richard E. ab Moore, Richard D. ab. Differences in HIV disease progression by injection drug use and by sex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 15(9):1115-1123, June 15, 2001
19. Sterling, Timothy R. Vlahov, David Astemborski, Jacquie Hoover, Donald R. Margolick, Joseph B. Quinn, Thomas C. Initial Plasma HIV-1 RNA Levels and

- Progression to AIDS in Women and Men *New England Journal of Medicine*. 344(10):720-725, March 8, 2001
20. Suligoj, Barbara a Dorrucchi, Maria a Volpi, Antonio b Andreoni, Massimo b Pezzotti, Patrizio a Rezza, Giovanni *. and the Italian Seroconversion Study. Absence of an effect of herpes simplex virus type 2 infection on HIV disease progression: data from a cohort of HIV-positive individuals with known date of seroconversion *AIDS*. 15(1):133-135, January 5, 2001.
 21. Dal Maso, Luigino *. Gava, Michele *. Pezzotti, Patrizio +. Torelli, Nicola ++. Franceschi, Silvia *[S]. Rezza, Giovanni +. Italian Seroconversion Study. Markov Models for HIV Disease Progression: An Unverified Assumption. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology*. 25(5):466-468, December 15, 2000.
 22. Roussanov, Bisser V.. Taylor, Jeremy M. G. Giorgi, Janis V.. Calculation and use of an HIV-1 disease progression score. *AIDS*. 14(17):2715-2722, December 1, 2000.
 23. Miller, Veronica a Sabin, Caroline A. b Phillips, Andrew N b Rottmann, Carsten a Rabenau, Holger c Weidmann, Eckard a Rickerts, Volker a Findhammer, Stephan a Helm, Eilke B. a Staszewski, Schlomo a. The impact of protease inhibitor-containing highly active antiretroviral therapy on progression of HIV disease and its relationship to CD4 and viral load *AIDS*. 14(14):2129-2136, September 29, 2000.
 24. Erb, P. Battegay, M. Zimmerli, W. Rickenbach, M. Egger, M. Effect of antiretroviral therapy on viral load, CD4 cell count, and progression to acquired immunodeficiency syndrome in a community human immunodeficiency virus-infected cohort. Swiss HIV Cohort Study. *International Journal of STD & AIDS*. 11(9):624, September 2000.
 25. Thiebaut, Rodolphe a Morlat, Philippe a,b. Jacqmin-Gadda, Helene a Neau, Didier b Mercie, Patrick b Dabis, Francois a. Chene, Genevieve *. the Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA).

Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *AIDS* 14(8): 971-978, May 26, 2000.

26. Junghans, Cornelia a. Low, Nicola a Chan, Philip a. Witschi, Anne b,c. Vernazza, Pietro d Egger, Matthias a,b for the Swiss HIV Cohort Study *. Uniform risk of clinical progression despite differences in utilization of highly active antiretroviral therapy: Swiss HIV Cohort Study *AIDS* 13(18): 2547-2554, December 24, 1999
27. Del Amo, Julia a. Malin, Adam S. b. Pozniak, Anton c. De Cock, Kevin M. d*. Does tuberculosis accelerate the progression of HIV disease? Evidence from basic science and epidemiology. *AIDS* 13(10): 1151-1158, July 9, 1999.
28. Müller, Veronica PhD. Mocroft, Amanda PhD. Reiss, Peter MD. Katlama, Christine MD. Papadopoulos, Anthony I MD. Katzenstein, Terese MD. van Lunzen, Jan MD. Antunes, Francisco MD. Phillips, Andrew N. PhD. Lundgren, Jens D. MD. Relations among CD4 Lymphocyte Count Nadir, Antiretroviral Therapy, and HIV-1 Disease Progression: Results from the EuroSIDA Study. *Annals of Internal Medicine* 130(7): 570-577, April 6, 1999.
29. Ullum, Henrik. Lepri, Alessandro Cozzi *. Aladdin, Hassan Katzenstein, Terese. Victor, Jette Phillips, Andrew N *, Gerstoft, Jan Skinhoj, Peter Pedersen, Bente Klarlund. Natural immunity and HIV disease progression. *AIDS* 13(5): 557-563, April 1, 1999.
30. Ledergerber, Bruno Egger, Matthias. Opravil, Milos. Telenti, Amalio Hirschel, Bernard. Battegay, Manuel. Vernazza, Pietro. Sudre, Philippe Flepp, Markus Furrer, Hansjakob. Francioli, Patrick. Weber, Rainer Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study *Lancet* 353(9156): 863-868, March 13, 1999
31. Farzadegan, Homayoon Hoover, Donald R. Astemborski, Jacqueline Lyles, Cynthia M. Vlahov, David Sex

- differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS *Lancet* 353(9152):590-591, February 13, 1999
32. Schechter, Mauro Struchiner, Claudio J * Harrison, Lee H. + Protease inhibitors as initial therapy for individuals with an intermediate risk of HIV disease progression: is more necessarily better? *AIDS* 13(1):97-102, January 14, 1999.
 33. Farzadegan, Homayoon Hoover, Donald R Astemborski, Jacqueline Lyles, Cynthia M Margolick, Joseph B. Markham, Richard B. Quinn, Thomas C Vlahov, David. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS *Lancet* 352(9139):1510-1514, November 7, 1998
 34. Maas, Jaap J * Dukers, Nicole * Krol, Anneke * van Ameijden, Erik J C. * van Leeuwen, Remko + Roos, Marijke Th L ++ de Wolf, Frank [S] Coutinho, Roel A * Keet, Ireneus P. M. * Body Mass Index Course in Asymptomatic HIV-Infected Homosexual Men and the Predictive Value of a Decrease of Body Mass Index for Progression to AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 19(3):254-259, November 1, 1998.
 35. Wheeler, David A * Gibert, Cynthia L. +. Launer, Cynthia A ++ Muurahainen, Norma [S] Elion, Richard A + Abrams, Donald I. [//] Bartsch, Glenn E ++ The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Weight Loss as a Predictor of Survival and Disease Progression in HIV Infection *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 18(1):80-85, May 1, 1998
 36. PHAIR, JOHN P., Markers and determinants of progression of HIV-1 infection. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine*. 131(5):406-409, May 1998
 37. Churchill, D R MRCP. Prognostic markers and surrogate markers of clinical progression in HIV infection. *International Journal of STD & AIDS* 8(9):552-557, September 1997.
 38. Influences of Age, Viral Load, and CD4+ Count on the Rate of Progression of HIV-1 Infection to AIDS *Journal*

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 15(3):243-244, July 1, 1997. Eich-Hochli, D. Niklowitz, M W. Luthy, R. Opravil, M. Are immunological markers, social and personal resources, or a complaint-free state predictors of progression among HIV-infected patients? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 95(6):476-484, June 1997
39. Galai, Noya. Park, Lawrence P. Wesch, Jerry +. Visscher, Barbara ++. Riddler, Sharon [S] Margolick, Joseph B * Effect of Smoking on the Clinical Progression of HIV-1 Infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 14(5):451-458, April 15, 1997.
40. Clerici, Mario. Fusi, Maria Luisa. Ruzzante, Stefania Piconi, Stefania 1 Biasin, Mara. Arienti, Donatella. Trabattoni, Daria. Villa, Maria Luisa. Type 1 and Type 2 Cytokines in HIV Infection - A Possible Role in Apoptosis and Disease Progression. *Annals of Medicine* 29(3):185-188, June 1997
41. Morris, Kelly. Immune response patterns in early HIV-1 infection predict progression. *Lancet* 349(9046):183, January 18, 1997
42. Farzadegan, Homayoon * Henrard, Denis R. +. Kleeberger, Cynthia A. * Schragger, Lewis ++. Kirby, Alison Jill * Saah, Alfred J * Rinaldo, Charles R. Jr. [S] O'Gotman, Maurice [//]. Detels, Roger [P]. Taylor, Ellen * Phair, John P. ** Margolick, Joseph B. * Virologic and Serologic Markers of Rapid Progression to AIDS After HIV-1 Seroconversion. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 13(5):448-455, December 15, 1996.
43. Wolinsky, Steven M. Kunstman, Kevin J.. Safrit, Jeffrey T. Koup, Richard A. Neumann, Avidan U. Korber, Bette T. M. HIV-1 Evolution and Disease Progression. *Science*. 274(5289):1010-1011, November 8, 1996.
44. Pezzotti, Patrizio Phillips, Andrew N. Dorrucchi, Maria Cozzi Lepri, Alessandro Galai, Noya Vlahov, David Rezza, Giovanni. Category of exposure to HIV and age in

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. *BMJ*. 313(7057): 583-586, September 7, 1996
45. Post F. A. Wood R. Maartens, G.. CD4 and total lymphocyte counts as predictors of HIV disease progression *QJM* 89(7): 505-508, July 1996
 46. Roberts, John HIV in plasma is best predictor of progression to AIDS. *BMJ* 312(7044): 1437-1438, June 8, 1996.
 47. Volberding, Paul A. Age as a predictor of progression in HIV infection. *Lancet*. 347(9015): 1569-1570, June 8, 1996.
 48. O'Brien, William A. Hartigan, Pamela M. Martin, David Esinhart, James Hill, Andrew Benoit, Sharon Rubin, Marc Simberkoff, Michael S. Hamilton, John D.. Changes in Plasma HIV-1 RNA and CD4+ Lymphocyte Counts and the Risk of Progression to AIDS. *New England Journal of Medicine* 334(7) 426-431, February 15, 1996
 49. Voelker, Rebecca New Studies Say Viral Burden Tops CD4 as a Marker of HIV Disease Progression. *JAMA*. 275(6) 421-422, February 14, 1996.
 50. Differences in progression of HIV infection between men and women. *BMJ* 311(7018): 1508, December 2, 1995
 51. Strathdee, Steffanie A. Craib, Kevin J.P. Hogg, Robert S. O'Shaughnessy, Michael V. Montaner, Julio S.G. Schechter, Martin T. Long-term non-progression in HIV infection. *Lancet*. 346(8986): 1372, November 18, 1995
 52. Saksela, Kalle MD PhD. Stevens, Cladd E. MD Rubinstein, Pablo MD Taylor, Patricia E PhD. Baltimore, David PhD. HIV-1 Messenger RNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells as an Early Marker of Risk for Progression to AIDS. *Annals of Internal Medicine* 123(9): 641-648, November 1, 1995
 53. Differences in Progression of HIV Infection Between Men and Women. *BMJ*. 310(6984): 941, April 8, 1995

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

54. Loveday, Clive. Hill, Andrew. Prediction of progression to AIDS with serum HIV-1 RNA and CD4 count. *Lancet*. 345(8952): 790-791, March 25, 1995
55. Kornbluth, Richard S.. Skin Test Responses as Predictors of Tuberculous Infection and of Progression in HIV-infected Persons. *Annals of Internal Medicine*. 119(3): 241-243, August 1, 1993.
56. Levy, Jay A.. The Transmission of HIV and Factors Influencing Progression to AIDS. *American Journal of Medicine*. 95(1):86-100, July 1993.
57. Choi, Sungsub Lagakos, Stephen W.. Schooley, Robert T.. Volberding, Paul A. Articles: CD4+ Lymphocytes Are an Incomplete Surrogate Marker for Clinical Progression in Persons With Asymptomatic HIV Infection Taking Zidovudine. *Annals of Internal Medicine* 118(9): 674-680, May 1, 1993
58. Ludlam, C A. Steel, C M.. HIV progression and immune activation. *Lancet*. 341(8837) 113-114, January 9, 1993.
59. Jones JL, Hanson D, Dworkin MS, Alderton DL, Fleming PL, et al. Surveillance for AIDS-defining Opportunistic Illnesses, 1992-1997. *Morb and Mort Week Rep*. April, 16 1999, 48(SS-2):1-22

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN