

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**«Estudio de la infección VIH en el hospital
universitario de canarias entre 1985 y 1997»**

**Autor: María del Mar Alonso Socas
Director: Dr. D. J. L. Gómez Sirvent y
Dr. D. F. Santolaria Fernández**

Departamento de Medicina Interna

PROF. DR. **J.L.GÓMEZ SIRVENT**, PROFESOR ASOCIADO DE PATOLOGIA GENERAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Y MÉDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS DE SANTA CRUZ DE TENERIFE.

CERTIFICO:

Que Doña MARÍA DEL MAR ALONSO SOCAS, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la TESIS DOCTORAL:

**ESTUDIO DE LA INFECCIÓN VIH EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE CANARIAS ENTRE 1985 Y 1997.**

Revisado el presente trabajo, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y quedo conforme con su presentación para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en La Laguna a 31 de Mayo de 1999.

Prof. Dr. JL Gómez Sirvent

PROF. DR. F. **SANTOLARIA FERNÁNDEZ**, CATEDRÁTICO DE PATOLOGIA GENERAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Y JEFE DE SERVICIO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS DE SANTA CRUZ DE TENERIFE.

CERTIFICO:

Que Doña MARÍA DEL MAR ALONSO SOCAS, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la TESIS DOCTORAL:

**ESTUDIO DE LA INFECCIÓN VIH EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE CANARIAS ENTRE 1985 Y 1997.**

Revisado el presente trabajo, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y quedo conforme con su presentación para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en La Laguna a 31 de Mayo de 1999.

Prof. Dr. F. Santolaria Fernández

AGRADECIMIENTOS

En la realización de un trabajo de este tipo, son muchas las personas que colaboran directa o indirectamente. Las horas que restas de la asistencia diaria y la sobrecarga de trabajo que añades a tus compañeros hacen posible que un estudio como este llegue a su término. Quiero agradecer con intenso cariño a todos mis compañeros de Servicio, al personal de la planta 10 par y a todos los residentes que han rotado conmigo durante todos estos meses, el apoyo, la comprensión y el que hayan aguantado "mis crisis".

- ◆ A Juan Luis Gómez Sirvent, profesor y compañero, por todas sus enseñanzas desde el principio y por la confianza que ha depositado en mí. Mi mayor admiración por su calidad humana y profesional, por su capacidad crítica y por el valor que ha tenido para aprender por sí mismo todos los cambios que esta enfermedad ha experimentado a lo largo de la historia.
- ◆ A Francisco Santolaria, jefe y maestro, admirable por su paciencia, por su capacidad de trabajo, por sus conocimientos en cualquier área que abarque. Mostrarle mi agradecimiento por introducirme en el mundo de la Estadística y en la utilización del SPSS, el mayor reto a la hora de realizar un trabajo de investigación.
- ◆ A Emilio González Reimers por su gran capacidad didáctica, tanto en la faceta clínica como en la investigadora y sobre todo, por enseñarme a amar la Medicina Interna desde mi etapa de estudiante.
- ◆ A todo el personal del Servicio de Archivos por su gran colaboración y la amabilidad que siempre me han mostrado para sacar todas las historias de este estudio sin la menor protesta a pesar de mis habituales prisas.
- ◆ Al Servicio de Farmacia por el apoyo y la gran disponibilidad para la recopilación de datos.
- ◆ Al Servicio de Admisiones y al jefe de facturación, Miguel Angel González Rojas, por la ayuda a la hora de obtener los datos para este estudio.
- ◆ Al Servicio de Microbiología, especialmente a María Lecuona y a Alvaro Torres, que me han aportado gran cantidad de datos para analizar exhaustivamente estos pacientes, por su trato cordial y por la disposición que siempre han tenido para contestar a las miles de preguntas telefónicas.
- ◆ Al servicio de Anatomía Patológica por la aportación de datos.

- ◆ A todo el personal de la Conserjería de este hospital, por su disponibilidad a la hora de realizar fotocopias, por su amabilidad y por cuidar ese famoso "bolso" donde se encontraba toda la información de este estudio.
- ◆ Al personal de la Dirección General de Salud Pública, especialmente a Ana Izquierdo, a Domingo Nuñez y a Eduardo García-Ramos, por todos los datos aportados y por la gran colaboración que han tenido desde el principio para controlar y ayudar a todos estos pacientes.
- ◆ A la unidad de diagnóstico molecular del Laboratorio Central, especialmente a Carlos Hernández Calzadilla, últimos en incorporarse a esta lucha diaria por conseguir el control de esta enfermedad, por la gran disposición para ayudar a recopilar los datos sobre la carga viral.
- ◆ A Sor Francisca Negrín, nuestra enfermera, mi más profundo agradecimiento y admiración por su adaptación desde el principio a todos los inconvenientes que supone el control ambulatorio de estos pacientes, por su trato cordial hacia todos, por su apoyo, por su tolerancia y por su orden, gracias al cual ha sido posible obtener la mayoría de los datos de este estudio.
- ◆ A Jesús Gómez Martín, Ignacio Díaz de Tuesta y a Marta Llanos Muñoz por sus aportaciones en las áreas de la Informática y la Estadística.
- ◆ Mi especial agradecimiento a todas las personas que durante todos estos meses han sido un fuerte apoyo personal y han colaborado en la realización de este trabajo: a María José Rodríguez Salazar, Ivan Ferraz Amaro, Remedios Alemán Valls, Eva Rodríguez Rodríguez y a Juana Oramas Rodríguez.

A todos, mi más sincero y profundo agradecimiento, sin vuestra colaboración no lo hubiera conseguido.

A mi abuela Andrea, por haberse privado
de tantas cosas por el afán de concederme todo
aquello que a ella la vida le negó.
A Clara y Gabita por estar siempre a mi lado.

Este trabajo lo dedico especialmente a todos nuestros pacientes, a los que ya no están y a los que continúan luchando con la esperanza de un futuro mejor; a todo el personal sanitario y a las organizaciones que durante todos estos años han colaborado en la asistencia de todos los pacientes con infección VIH.

ABREVIATURAS

3TC: lamivudina.

AcVHC: anticuerpo frente al virus de la hepatitis C.

AZT: zidovudina.

CAD: centro de atención a drogodependientes.

CD4: linfocitos T4

CD8: linfocitos T8

CDC: centros para el control de las enfermedades de Atlanta.

CDS: Complejo Demencia-SIDA.

CMV: citomegalovirus.

D4T: estavudina.

DDC: zalcitabina.

DDI: didanosina.

HAART: terapia de alta eficacia.

HbcAc: anticuerpo frente al core de la hepatitis B.

HbeAc: anticuerpo frente al antígeno "e" de la hepatitis B.

HbeAg: antígeno "e" de la hepatitis B.

HbsAc: anticuerpo frente al antígeno de superficie de la hepatitis B.

HbsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B.

Hemod o hemoderivados: adquisición de la infección VIH a través de transfusiones.

Hetero: heterosexual.

Homo: homosexual.

IC: intervalo de confianza.

Ig: inmunoglobulina.

IL1: interleukina 1.

IL6: interleukina 6.

LCP: linfoma cerebral primario.

LDH: enzima láctico deshidrogenasa.

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Monotto: monoterapia.

Naive: sin tratamiento antirretroviral.

NNRTI: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos.

No UDVP: se incluyen los grupos de homosexuales, heterosexuales y los que adquirieron la infección VIH por transfusiones.

NRTI: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos.

PCP: neumonía por *Pneumocystis Carinii*.

RR: riesgo relativo.

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

TBC: tuberculosis.

UDVP: usuario de drogas por vía parenteral.

UHTD: unidad hospitalaria de toxicodependencias

VHB: virus de la hepatitis B.

VHC: virus de la hepatitis C.

VHS: virus herpes simplex.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VSG: velocidad de sedimentación globular.

INDICE

Capítulo 1

INTRODUCCION	1
HISTORIA DEL SIDA	2
EPIDEMIOLOGIA	4
<i>Vias de transmision</i>	5
<i>Distribucion universal de la infeccion vih.</i>	8
ETIOPATOGENIA.	12
<i>Ciclo de replicacion:</i>	13
<i>Historia natural del vih.</i>	18
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	26
<i>Evolucion del tratamiento</i>	27
<i>Farmacos.</i>	28
<i>Resistencias.</i>	47
<i>Respuesta inmunologica.</i>	50
CLASIFICACION DE LA INFECCION POR VIH-1.	51
CONTROL DE LOS PACIENTES CON INFECCION VIH.	55
PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LAS INFEC. OPORTUNISTAS.	58
FACTORES PRONOSTICOS.	61

Capítulo 2

OBJETIVOS	71
-----------------	----

Capítulo 3

PACIENTES Y METODO	73
--------------------------	----

Capítulo 4

RESULTADOS	85
<i>Estudio descriptivo</i>	85
<i>Estudio de la supervivencia</i>	183

Capítulo 5

DISCUSION	239
<i>Consideraciones generales.</i>	242
<i>Analisis comparativo de las distintas epocas</i>	252
<i>Analisis de las coinfecciones.</i>	265
<i>Infecciones oportunistas y neoplasias relacionadas con la infección vih. ...</i>	272
<i>Analisis de los pacientes con sida.</i>	292
<i>Tratamiento antirretroviral.</i>	295
<i>Otros factores pronosticos.</i>	300
Conclusiones	303
Bibliografia	307

Capítulo 1
INTRODUCCION

Ningún padecimiento de la época moderna ha causado tan fuerte impacto como el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Dominique Lapierre en su libro "Más grandes que el amor" describe la epopeya que significó el comienzo de la lucha contra una enfermedad nueva y "terrible", el SIDA; cómo se desarrolló la atención inicial a enfermos que morían sin solución alguna apoyados por los cuidados paliativos y la actitud humanitaria de muchas personas que superaron el rechazo y el temor que producía aquella nueva enfermedad. El SIDA sigue existiendo y para muchos países del mundo es el problema más importante de salud pública.

Desde la introducción del primer antirretroviral -la zidovudina- en 1985, los cambios en el tratamiento y el conocimiento de la estructura genética y la dinámica del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han sido vertiginosos, siendo quizás la enfermedad que en un corto periodo de tiempo ha experimentado más cambios en toda la historia de la medicina. Durante los primeros cinco años de la era antirretroviral (1985-1990) la monoterapia con zidovudina, didanosina o zalcitabina, era el tratamiento común de pacientes con deterioro inmunológico. Aunque el tratamiento con zidovudina despertó grandes expectativas, sus beneficios sobre la mortalidad fueron escasos. La aparición de nuevos antirretrovirales y la proliferación de nuevos ensayos clínicos con diferentes combinaciones y en diferentes estadios de la enfermedad han hecho compleja la toma de decisiones, tanto a los profesionales como a las autoridades sanitarias. En los últimos años el significado de la carga viral y la comercialización de nuevos antirretrovirales han hecho cambiar el manejo de los pacientes con infección VIH. Los pacientes que han intervenido voluntariamente en los ensayos clínicos han representado un importante papel en el desarrollo de los nuevos tratamientos, sin los cuales

actualmente no podríamos ofrecer una expectativa de mayor supervivencia y una mejor calidad de vida a las personas infectadas por el VIH. Actualmente hemos entrado en la era de la búsqueda de la erradicación del virus con el tratamiento antirretroviral pero es probable que esto sólo sea posible para un reducido grupo de pacientes con infección precoz y utilizando tratamientos agresivos. El problema de las resistencias y la pérdida de eficacia de los tratamientos plantean nuevas dificultades.

En Abril de 1994 se constituye el Consejo Asesor Clínico del plan nacional sobre SIDA, formado por un grupo de expertos cuyo fin principal es el de elaborar recomendaciones prácticas para el trabajo diario, aplicando los avances científicos a la práctica clínica.

HISTORIA DEL SIDA

En 1981 se publicaron los primeros casos de una nueva epidemia caracterizada por infecciones oportunistas (fundamentalmente neumonía por *Pneumocystis carinii* y sarcoma de Kaposi) asociadas a inmunodeficiencia celular, en colectivos de homosexuales de las ciudades de San Francisco y Nueva York¹. En 1982, después de intensos estudios epidemiológicos, se relacionó con ciertos "grupos de riesgo" y áreas geográficas: hemofílicos, homosexuales, heroinómanos y haitianos. Posteriormente, el gran descubrimiento fue el del virus causal: el hecho de que la transmisión se realizaba a través de productos sanguíneos y semen parecía encajar en la forma de transmisión de un virus. Se observó que este agente tenía un tropismo especial por las células "protectoras" contra la infección, los linfocitos T cooperadores, algo hasta el momento no descrito en la especie humana, aunque sí en animales (existen enfermedades en animales que comparten características inmunológicas y patológicas con el SIDA humano, sin embargo, los retrovirus que producen estas enfermedades no son idénticos al VIH). En Francia, entre 1983 y 1984, el grupo de trabajo de L. Montagnier del Instituto

Pasteur de París aisló un retrovirus de un homosexual con linfadenopatía crónica y lo denominó *virus asociado a la linfadenopatía (LAV)*. Prácticamente de modo simultáneo R. Gallo, en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NIH), aisló el retrovirus *HTLV III* en más de 50 pacientes^{2,3}. Posteriormente, a propuesta del Comité Internacional de Taxonomía vírica, se adoptaron las siglas *VIH* para terminar con la controversia que había causado este doble descubrimiento⁴. En 1986 se aisló el *VIH 2 (LAV II o HTLV IV)*, un nuevo retrovirus en pacientes con SIDA del Africa Occidental que, a diferencia del VIH 1, se relaciona con un virus de los monos africanos, el SIV (virus de la inmunodeficiencia de simios), un retrovirus que produce una inmunodeficiencia en monos muy similar a la humana⁵. El HIV 2 tiene un importante parecido con el SIV y podría ser el eslabón entre SIV y el VIH 1 y más que una mutación del HIV1, sería una transformación del SIV, otros consideran que el SIV y VIH derivan de un precursor común. El genoma del VIH 2 está en la escala filogenética entre el HTLV II y el HTLV III. Se han descrito casos de infección por HIV 2 en Africa o en zonas donde abundan inmigrantes de dicho continente. Su contagio es sobre todo heterosexual.

Otra incógnita, no resuelta, es el origen de la enfermedad. Existe una hipótesis, según la cual el antecesor común de los virus humanos (VIH) y de simios (VIS) existió hace unos 600 a 1200 años. Es posible que los virus humanos y los del mono hayan evolucionado independientemente durante años y en consecuencia el VIH tipo 1 y 2 podrían haberse originado de un virus ancestral que infectaba monos y que hace muchos años, pasó al hombre en el continente africano⁶. La hipótesis propuesta por R. Gallo, que es la teoría más aceptada actualmente, es que el virus existía en Africa Central, donde la infección era endémica, restringido en alguna área geográfica y en un tipo de población concreta, hasta que se puso en contacto con otros grupos humanos, cambió su patogenicidad haciéndose replicante (¿mutación?). En los años

setenta se produjeron en Africa movimientos migratorios desde las zonas rurales a las ciudades, que pudieron provocar la difusión de la infección a otras zonas de la costa occidental de Africa y después a otros continentes ⁷.

<p>1981: los CDC detectan brotes epidémicos de Sarcoma de Kaposi (Nueva York) y de PCP (Los Angeles) en homosexuales.</p> <p>1982: primeros criterios de definición.</p> <p>1983-84: Montagnier (París), Gallo (Bethesda) y Levy (California) aislan el virus.</p> <p>1984: generalización del uso de la serología antiVIH.</p> <p>1985: revisión de los criterios diagnósticos.</p> <p>1986: aislamiento del VIH 2</p> <p>1986-87: primer fármaco efectivo: zidovudina.</p> <p>1987: nuevos criterios diagnósticos.</p> <p>1988: introducción de la profilaxis primaria y secundaria para <i>Pneumocystis carinii</i>.</p> <p>1993: nueva clasificación de la infección VIH. Introducción de nuevos procesos diagnósticos de SIDA.</p> <p>1996: nuevos conocimientos en la dinámica viral. Utilización de la carga viral en la monitorización del tratamiento antirretroviral. Nuevas estrategias de tratamiento.</p>

Tabla 1: Historia de la infección VIH

EPIDEMIOLOGIA

Desde el punto de vista epidemiológico la infección VIH es una enfermedad infecciosa que se transmite por vía sexual, a través de los hemoderivados y de forma vertical madre-hijo. La susceptibilidad es universal y el único reservorio es el humano.

VIAS DE TRANSMISION⁸

1. **Drogadicción vía parenteral:** constituye el 20-35% de los casos de SIDA en Estados Unidos y Europa; alrededor del 60% en España e Italia. A nivel mundial esta vía es la responsable de sólo un 5-10% de las infecciones pero está experimentando un incremento en países en vías de desarrollo. Los factores asociados son el intercambio de jeringuillas, el número de inyecciones por mes, el consumo asociado de heroína y cocaína, un mayor tiempo de adicción, el consumo en lugares de riesgo elevado, clase social baja, marginalidad, promiscuidad y prostitución, y relaciones sexuales con otros drogadicctos. Los programas de cambio de jeringuillas usadas y la mayor conciencia del riesgo de infección han disminuido la prevalencia de infección en algunas áreas.
2. **Transfusión de sangre y hemoderivados:** a nivel mundial el contagio a través de transfusiones sanguíneas aún supone el 3-5%, pues en algunos países en desarrollo no es posible la detección sistemática en todas las unidades.

Hemofílicos: Constituyen el 1% de los casos de SIDA en Estados Unidos y el 3% en Europa. El factor asociado es la utilización de factores de coagulación elaborados antes de la generalización de la detección de anticuerpos VIH. La pasteurización del concentrado de factor VIII (60° durante 10 horas) y la inactivación del VIH por medio de detergentes, β -propiolactona y rayos ultravioleta, han permitido la prevención de la infección en esta población.

Transfusiones (sangre, hematíes, plaquetas, leucocitos, plasma): Representan el 3-4% de los casos de SIDA en Estados Unidos y Europa; 1,5% en España. Una de cada 153.000 unidades de sangre con anticuerpos VIH negativo está infectada, aunque la proporción vírica varía según el medio entre 1/50000 y 1/400000. El 60-95% de los receptores de sangre positiva adquieren la infección. El riesgo de adquisición de la infección es

proporcional al número de transfusiones. La infección está silente en el 10-23% de los individuos de elevado riesgo para el VIH y es detectable en las unidades de hemoderivados sólo por cultivo viral o por PCR. El medio de evitarlo es promover la autoexclusión en caso de posible riesgo y disminuir el número de transfusiones. Otros hemoderivados como las inmunoglobulinas o vacunas no se han relacionado con la transmisión parenteral del VIH.

3. **Trasplantes de órganos/tejidos y donaciones de semen:** se han descrito algunos casos^{9,10}. Hay que evaluar a todos los donantes en relación con las actividades de riesgo y promover la autoexclusión.
4. **Transmisión sexual:** a nivel mundial, entre el 75-80% de las infecciones se han producido por una relación sexual no protegida, siendo en más del 75% de ellas una relación heterosexual.

Relaciones homosexuales: constituyen el 40-60% de los casos de SIDA en Estados Unidos y Europa. En España son el 15%. Su prevalencia es del 10-70%. Los factores relacionados son el número de contactos, las relaciones anales activas y receptoras, la irrigación anal o enemas antes del contacto sexual y la presencia de ulceraciones anales. La transmisión oro-genital y oro-oral es posible pero poco frecuente^{11,12}. La prevención se basa en realizar prácticas sexuales seguras, usar preservativos de látex y lubricantes al agua. El riesgo calculado para una sola exposición genital es de 0,02-0,05%.

Relaciones heterosexuales: corresponden a un 6-10% de los casos de SIDA en Estados Unidos y Europa. Es el factor predominante de transmisión en África¹³ y el responsable de la mayoría de las infecciones sexuales del VIH en el mundo¹⁴. Es la vía de transmisión en parejas habituales de hemofílicos, transfundidos, ADVP (adictos a drogas por vía parenteral), bisexuales y prostitutas no ADVP. Los factores que favorecen la infección por esta vía son: infección de hombre a mujer (10:1 en Europa y Estados

Unidos, 1:1 en Africa), presencia de una enfermedad de transmisión sexual vesiculo-ulcerativa, relaciones anales y probablemente durante la menstruación. Existe mayor probabilidad al inicio y en estadios finales de la infección. La infectividad en cada contacto de hombre-mujer es menor o igual a 0,2%; de mujer a hombre se estima en el 0,1%. Las medidas de prevención van dirigidas a evitar la promiscuidad y al uso de preservativos de látex.

5. **Transmisión vertical** (hijo de madre infectada): el riesgo de transmisión de la infección de la madre al feto es de 14-39%¹⁵. Constituye el 2,5% de los casos de SIDA en España y el 1,2 % en Estados Unidos, lo que representa el 80% de los niños menores de 13 años con SIDA. A nivel mundial más del 90% de las infecciones en los niños son por vía vertical. La mayor parte de estas infecciones se produce en el útero o durante el parto, por exposición a sangre o líquidos maternos infectados¹⁶. La lactancia puede ser la vía de infección perinatal en un 14%¹⁷. Los factores relacionados con la transmisión son un estado socioeconómico bajo y la presencia en la madre de enfermedad clínica o inmunosupresión. Las bases de la prevención se fundamentan en la detección precoz de la infección VIH en embarazadas de riesgo, dar consejo adecuado y la oportunidad de interrumpir el embarazo. Se ha demostrado que el tratamiento con zidovudina reduce el riesgo de transmisión vertical¹⁸.

6. **Exposición parenteral y/o cutáneo-mucosa accidental:**

Personal sanitario: el 5% de los casos de SIDA en Estados Unidos corresponde a personal sanitario, de los cuales el 95% tienen actividades de riesgo para el VIH y en un 5% no se conoce la vía de transmisión de la infección. Hasta junio de 1997 la CDC ha comunicado 52 trabajadores sanitarios con infección VIH asociada con una exposición ocupacional. Varios estudios prospectivos han demostrado que el riesgo para la transmisión de la infección VIH tras exposición accidental es muy bajo: tras

exposición percutánea es de aproximadamente 0,3%, en exposición con mucosas es de 0.09%. El riesgo aumenta con la exposición a grandes cantidades de sangre por un instrumento visiblemente contaminado, con un procedimiento que incluya una aguja que provenga directamente de la vena o arteria del paciente, con una lesión profunda o con exposición a sangre de pacientes con enfermedad terminal, en relación a la presencia de una alta carga viral o de cepas resistentes. Se estima que el riesgo medio de exposiciones que incluyan una gran cantidad de sangre de pacientes con alta carga viral excede de 0.3%.

Contactos familiares y laborales ambientales: no hay riesgo de contagio por contacto laboral o familiar no sexual, aún después de una relación estrecha. No se han demostrado vías de infección alternativas, como insectos o contacto casual con fómites.

DISTRIBUCION UNIVERSAL DE LA INFECCION VIH.

La infección VIH se ha configurado como una pandemia afectando a todos los países del mundo, comportándose como una enfermedad emergente en algunos países. El Africa sub-sahariana fue la región más temprana e intensamente afectada con un predominio de transmisión heterosexual; frente a este patrón se describió el de los países desarrollados, donde la mayoría de los casos se producía en hombres con prácticas homosexuales y en usuarios de drogas inyectadas (UDVP). En Europa los primeros casos se detectaron en los países occidentales y afectaban principalmente a los hombres homo/bisexuales y en menor medida a los UDVP. En España la infección comenzó a principios de la década de los ochenta en un colectivo numeroso de UDVP, especialmente heroinómanos, entre los que era habitual el uso compartido del material de inyección, y se extendió con gran rapidez, evidenciándose tasas de infección igual o superior al 50% a finales de los ochenta¹⁹.

El programa de SIDA de las Naciones Unidas (UNAIDS) estima que hasta el mes de diciembre de 1997 el número total de infecciones por VIH era de 30,6 millones. De ellos 29,5 millones de adultos y 1,1 millones de niños están actualmente vivos. Hasta esta fecha se han producido 11,7 millones de muertes atribuidas a esta infección, de las que 2,7 millones corresponden a niños. Según diversas estimaciones el número de infectados en el año 2000 podría superar los 40 millones de personas²⁰. Los hombres, sobre todo los homosexuales, siguen siendo en Estados Unidos los más afectados por el virus del SIDA. Los hombres constituyen un 77% de las personas tratadas. El primer grupo de riesgo, con un 49%, es el de los homosexuales, seguido por los drogadictos, con un 24%. La población más afectada es la que tiene entre 35 y 49 años, con un 54%. A continuación se encuentran los jóvenes de entre 18 y 34 años, con un 34%. Los mayores de 50 años a los que afecta suponen un 11%. Desde 1981, año en el que comenzó la epidemia, hasta el 31 de diciembre de 1998, el total de casos acumulados de SIDA en España asciende a 53.094, pero en el 53% de los casos se ha notificado su fallecimiento. La tasa de incidencia de SIDA en España para 1998 se estima en torno a 10 casos nuevos por cada 100.000 habitantes.

En Europa, la incidencia de SIDA empezó a descender por primera vez en 1996 desde el comienzo de la epidemia (-12%) y ha continuado disminuyendo en 1997 (-27%), con una disminución global del 11%. Esta disminución se ha dado en las tres principales vías de transmisión: hombres homo/bisexuales (1996,-21%; 1997,-37%), UDVP (1996, -9%; 1997,-31%) y heterosexuales (1996,-1%; 1997, -19%). Básicamente, la incidencia ha disminuido a expensas del colectivo de homosexuales y en menor grado de los UDVP que siguen representando la mayor proporción de nuevos diagnósticos, seguidos de los hombres homosexuales y de los contactos heterosexuales²¹ y ha continuado disminuyendo en 1997. Hasta diciembre de 1997 se habían declarado 204.858 casos de SIDA en Europa²², de los cuales el 18,4%

corresponden a mujeres y 3,7% a niños, siendo los países del sur - especialmente España-, los más afectados por la epidemia. En conjunto, las principales actividades de riesgo para los hombres son las relaciones homosexuales (42,1%), el uso de drogas inyectables (37,7%) y las relaciones heterosexuales (10,2%); y para las mujeres, el uso de drogas inyectables (49,9%) y las relaciones heterosexuales (38,7%). La distribución de las vías de transmisión no es homogénea, predominando en el norte de Europa la vía homosexual y en el sur la adicción a drogas por vía parenteral. La epidemia de HIV/SIDA en Europa se distribuye de diferente manera entre los países del este y del oeste: en los países del oeste, el descenso de los casos está relacionado con el incremento en el uso de terapia combinada antirretroviral efectiva y las medidas de prevención establecidas. Sin embargo, este reciente descenso no significa que la incidencia de infección por HIV esté disminuyendo y probablemente la prevalencia aumentará. En varios países de la antigua Unión Soviética están emergiendo casos de infección a través de los UDVP. En Polonia y Yugoslavia, la incidencia de SIDA se ha estabilizado en los últimos 2-3 años.

En España, las estimaciones de casos nuevos de SIDA diagnosticados en 1997 permiten constatar una disminución del 25% respecto al año 1996. A la tendencia de remisión que experimentaba la epidemia desde 1995, se ha sumado en 1997 el gran impacto del uso de terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART) antes del diagnóstico de SIDA y, por primera vez, se confirma una disminución del número de casos nuevos en todas las categorías de transmisión. Hasta septiembre de 1997 se habían identificado 47.698 casos de SIDA, de los cuales 81% son hombres y 19% mujeres. España es el país europeo con la mayor tasa de incidencia de la enfermedad (16,4/100.000 habitantes en 1996, 12/100.000 habitantes en 1997). La incidencia varía entre las comunidades autónomas, siendo Ceuta, Madrid, País Vasco, Baleares y Cataluña las de mayor tasa. La vía de transmisión más frecuente es el uso de

drogas por vía parenteral (64% en hombres, 56% en mujeres), seguida por la transmisión heterosexual (14% en hombres, 34% en las mujeres) y la homosexual (13%). En los últimos años ha ido aumentando el número de casos en las mujeres y el contagio por vía heterosexual (1,2% en 1985; 5,7% en 1989; 11,9% en 1993; 17% en 1996). Un dato importante es que en nuestro país el uso de drogas, además de ser la vía principal de transmisión está relacionado en un 80% con la transmisión heterosexual, y el 82% de las madres con hijos infectados son UDVP o han tenido relaciones con UDVP. El porcentaje de niños infectados ha disminuido en España (0,8% en 1997) siendo la vía de transmisión vertical la más frecuente (97,7% en 1996). El uso de las técnicas de precalentamiento de los factores de coagulación y la selección de los donantes de hemoderivados así como la introducción de la zidovudina a las embarazadas infectadas en 1994²³ ha disminuido la tasa de transmisión vertical y el número de infecciones en niños por esta vía. El SIDA es una enfermedad característica de la población joven de forma que el 74% se ha diagnosticado entre los 25-39 años de edad. Por otro lado, aunque la introducción de las nuevas terapias triples pueda incrementar la supervivencia, el SIDA continúa siendo una enfermedad con una alta tasa de mortalidad, siendo la primera causa de letalidad entre los 20-39 años en algunas comunidades. La neumonía por *Pneumocystis carinii* ha pasado a ser la enfermedad indicativa de SIDA más frecuente entre los adultos y adolescentes, seguida por la tuberculosis pulmonar (18,6%) y extrapulmonar (18,5%).

En Canarias, a 31 de marzo de 1998, el número de casos de SIDA acumulados en residentes en Canarias es de 1147 (636 en la provincia de Las Palmas y 511 en la de Santa Cruz de Tenerife), de los que 163 fueron diagnosticados entre 1995-1997, con 522 defunciones totales (45,1% y 46% respectivamente). Afecta a una población joven -entre 20-39 años-, predominando la actividad de riesgo homosexual (43%) y los UDVP (30%) en los hombres y las UDVP (48,8%) y la transmisión heterosexual (35,7%) en las

mujeres. En 1997, si se consideran las dos provincias por separado, predomina la infección entre los usuarios de drogas por vía parenteral, pero en la provincia de Santa Cruz le sigue en frecuencia la transmisión heterosexual²⁴. En el año 1997 no se ha declarado ningún caso de infección a través de la transmisión vertical.

A nivel global, la enfermedad diagnóstica de SIDA más frecuente es la neumonía por *Pneumocystis carinii* (23,9%), seguida por la candidiasis esofágica (16,5%) y la tuberculosis extrapulmonar (13,8%). Así mismo, también ha descendido de forma importante el número de muertes por SIDA; ello resulta del incremento en el uso de tratamientos antirretrovirales de alta eficacia.

En todas las Comunidades Autónomas se objetiva un descenso importante en el número de nuevos diagnósticos realizados en los dos últimos años, aunque se mantienen las grandes diferencias geográficas, con las tasas más elevadas en Madrid, Baleares y País Vasco. La incidencia de casos de SIDA en 1998 ha disminuido un 15% respecto al año anterior. Los nuevos diagnósticos de SIDA anuales disminuyen un 45% desde 1994. Según los últimos datos del Plan Nacional sobre el SIDA, la incidencia de casos de SIDA en 1998 ha disminuido un 15% respecto al año anterior, continuando la tendencia favorable iniciada en 1995. Durante 1998 se han diagnosticado 3.945 casos nuevos de SIDA.

ETIOPATOGENIA.

El virus de la inmunodeficiencia humana se incluye dentro de la familia de los retrovirus, dentro de la subespecie de los lentivirus que, junto a los oncovirus, se caracterizan por producir numerosas enfermedades en los animales, desde la formación de tumores hasta enfermedades neuronales o inmunodeficiencias. Los retrovirus se caracterizan por la existencia de la transcriptasa inversa y la subfamilia de lentivirus se caracteriza por producir

infecciones lentas. Dentro de la familia de los lentivirus se incluyen: el VIH tipo 1 y 2 (SIDA en humanos), VIS (virus de la inmunodeficiencia en simios), VIF (virus de la inmunodeficiencia en felinos), VIB (virus de la inmunodeficiencia en bovinos) y Visna (virus de la inmunodeficiencia ovino-caprina), éstos cuatro últimos virus provocan SIDA en animales.

El VIH-1 está formado por una partícula esférica de 80-100 nm, con una estructura en tres capas:

- interna o nucleoide que contiene RNA y la nucleoproteína con las enzimas.
- cápside icosaédrica.
- envoltura derivada de la célula huésped donde se insertan las glucoproteínas en 72 proyecciones externas y antígenos de histocompatibilidad de clases I y II derivados de la célula huésped.

El genoma es un RNA de cadena única constituido por dos hebras idénticas, de polaridad positiva y se replica mediante la acción de una enzima contenida en el virión, **la transcriptasa inversa** a través de una fase **DNA provirus** que se integra en el genoma de la célula huésped. A partir de este provirus se transcriben RNA mensajeros que van a codificar las proteínas y que uniéndose al RNA viral, constituyen la partícula que emerge por gemación a través de la membrana celular.

La característica más importante de estos virus es la riqueza de genes y proteínas reguladoras, que van a condicionar la complejidad de la interacción virus-célula y de ahí la patogenia de la enfermedad. A diferencia de otros retrovirus posee ocho genes reguladores.

CICLO DE REPLICACIÓN:

Adsorción, fusión e internalización del virión: es la fase de interacción entre el antígeno de entrada gp120 y los correceptores CD4 y fusina de los linfocitos

T4 y otras células. Otros receptores son los Fc de las inmunoglobulinas y los receptores del complemento. Recientemente se ha demostrado que el virus incorpora en sus propias partículas una serie de materiales de la célula β 2 microglobulina y antígenos HLA-, que van a hacer que cuando se ponga en contacto con la célula lo haga a través de zonas de adhesión que permitirán la unión de la glicoproteína de membrana gp120 al receptor CD4 del linfocito T y a la fusina o al receptor Gal-C de ciertas células nerviosas o del epitelio rectal.

Determinados **receptores de quimiocinas** actúan también como correceptores del VIH. El VIH tiene dos *correceptores mayores*, *CXCR4* y *CCR5*, aunque algunos virus son capaces de adaptarse a otros receptores de quimiocinas sobre todo, *CXCR3*, *CCR2*, *CCR3* y *CCR8*. Los diferentes aislados del VIH se clasifican en función de su tropismo en cepas R5, X4 y R5X4. *Los virus R5* (no sincitiales, NSI, M trópicos) se caracterizan por infectar linfocitos y macrófagos pero no líneas tumorales, infectan vía CCR5. Las *cepas X4* infectan vía CXCR4 (sincitiales, (SI), T trópicos) infectan líneas linfocitarias aparte de linfocitos CD4 normales. Las *cepas R5X4* tienen carácter multitrópico y son capaces de infectar vía CCR5 y CXCR4. La caracterización de los correceptores del VIH ha supuesto un avance importante en la comprensión de los mecanismos de fusión y de los mecanismos de protección genética frente a la infección VIH. 1) La unión de gp120 al receptor CD4 induce cambios en la envoltura viral que exponen el dominio de interacción con los receptores de quimiocinas de la célula. La unión del gp120 al correceptor induce nuevos cambios en la estructura de la gp 120 que expone el dominio N-terminal de la gp41 que contiene el "péptido de fusión", una región que una vez anclada en la membrana celular induce la fusión entre las membrana plasmática y la envuelta viral.2) Las quimiocinas (RANTES, MIP1- α , MIP1- β , SDF-1), producidas en grandes cantidades en el curso de la respuesta inflamatoria e inmunológica, capaces de unir CCR5 y CXCR4 (o fusina) son los factores supresores más importantes implicados en el control de la propagación del VIH y la unión de las

quimiocinas con sus receptores inducen una rápida internalización de los mismos con lo que las células se hacen impermeables a la entrada del VIH ya que al disminuir la expresión de los correceptores virales de la superficie celular protegería a ésta de la infección VIH. Alteraciones genéticas en los receptores confieren protección frente a la infección: la delección en el gen de CCR5 ($\Delta 32$), confiere en los sujetos homocigotos una resistencia absoluta a la infección con cepas de tipo R5 (pero no frente a cepas tipo X4); una segunda variante, la mutación en el nucleótido 303 del gen de CCR5 asociado a ($\Delta 32$), también confiere protección. Las alteraciones genéticas asociadas a resistencia a la progresión son : heterocigosis en la delección $\Delta 32$ de CCR5, mutación en el residuo 641 de CCR2, modificaciones en el dominio 3'UTR de SDF-1. El descubrimiento de que los receptores de quimiocinas actúan como correceptores del VIH y que determinadas quimiocinas tienen actividad antiviral han impulsado a los investigadores a la búsqueda de estrategias para bloquear los correceptores virales.²⁵

También se han descrito enzimas celulares como la ciclofilina, diana de acción de la ciclosporina A, que se incorpora interaccionando con las proteínas de la cápside para formar los viriones infecciosos y al parecer, facilita cambios conformacionales de la proteína de la cápside que son necesarios para la denudación viral. Por ello, se ha considerado la utilización de Ciclosporina A como agente antiviral²⁶. La topoisomerasa I es otra enzima celular de la que también se ha demostrado que se incorpora al virión aumentando la transcriptasa inversa in vitro. Actuando sobre estas enzimas celulares cuya base genética es DNA, su variabilidad será menor y el desarrollo de resistencias frente al medicamento usado también será menor. La hidroxurea actúa sobre otro enzima celular, la ribonucleótido reductasa, inhibiendo la síntesis de DNA y por tanto al VIH-1, ofreciendo otras posibilidades terapéuticas.

Las células afectadas son aquellas que expresan receptores CD4, o bien aquellas que no lo expresan en condiciones normales, pero sí tras la infección de un virus como el herpes 6, que induce expresión de receptores CD4 en los linfocitos T8²⁷, o el citomegalovirus, que es capaz de inducir la expresión de receptores Fc de las inmunoglobulinas haciendo susceptibles a la infección a los fibroblastos humanos. Otras células susceptibles son: monocitos y macrófagos, microglía, células de Langerhans, linfocitos B transformados por el virus de Epstein-Barr o células de carcinoma de colon.

La región responsable de la fusión de membranas se encuentra en la **gp41**, la cual interaccionaría con una zona de la membrana celular próxima al receptor CD4; de esta forma, la unión y fusión se produciría por yuxtaposición de las dos membranas debido a una gran afinidad.

Transcripción inversa e integración: tras la entrada del virión dentro de la célula diana se produce la transcripción en la que se genera la doble cadena de DNA a partir del RNA viral por acción de la *transcriptasa inversa*, y que se integra en el DNA celular mediante la enzima *integrasa viral*, aún cuando gran cantidad de DNA viral persiste sin integrar en la célula. Se conoce que una vez formado el DNA viral, éste se va a almacenar en el citoplasma de la célula constituyendo una *latencia preintegración*, que más adelante -por estímulos sobre la célula- va a pasar a los cromosomas de la célula. Este fenómeno podría revestir gran trascendencia clínica para justificar a aquellas personas que están infectadas pero no presentan anticuerpos, lo que se ha denominado *infecciones silentes*. El desarrollo de cierta inmunidad celular podría deberse al estímulo de linfocitos T por el DNA integrado lo cual abre una nueva vía para el desarrollo de vacunas.

El linfocito T infectado contiene una única copia de DNA viral. En monocitos y en macrófagos se produce un montaje intracelular de viriones que maduran en vacuolas citoplasmáticas, de ahí que estas células tengan la potencialidad de retrotranscribir RNA de nueva síntesis.

El tipo de cepa infectante, inductora o no de sincitios, va a condicionar el tiempo de instauración de la resistencia a la superinfección, y la cantidad y tipo de DNA que se va a apreciar en la célula infectada en distintos momentos.

Latencia: se produce tras la infección e integración del provirus. Los linfocitos CD4 tanto en sangre como en órganos linfoides se encuentran infectados de forma mayoritariamente latente, siendo la proporción de células que replican activamente el virus menor al 1%. A partir del estado de provirus integrado la replicación del VIH comienza mediante la transcripción del genoma viral, la parte inicial de este proceso depende de factores celulares y el principal factor celular implicado es el *NF-kB*, una familia de proteínas que regulan la transcripción de múltiples genes celulares implicados en los procesos de reconocimiento y activación inmune y es inducido exclusivamente en los procesos de activación inmunológicos. La activación celular induce en el linfocito CD4 las proteínas de la familia NF-kB necesaria para iniciar la transcripción del genoma viral, transformándose en una célula permisiva para la replicación del VIH.

La estimulación celular por antígenos, citocinas y mitógenos activa el provirus latente. La presencia de provirus o de formas incompletas de transcripción no produce enfermedad ni alteraciones patológicas, por lo que, si se pudiera controlar su activación, se podría controlar el efecto del virus.

Morfogénesis y salida: inicialmente se expresan los genes reguladores *tat* y *vpr* y más tarde se expresan los genes estructurales y enzimáticos *gag*, *pol* y *env* y el gen *rev* que facilita el transporte de los RNA mensajeros al citoplasma. El montaje se inicia cuando la ribonucleoproteína se agrega en el citoplasma formando el nucleoide con el RNA y las proteínas *gag* y *pol*. Posteriormente se desplazan a la membrana celular, donde se recubren de la membrana lipídica y las glucoproteínas de superficie adheridas a ella. Posteriormente se produce la

rotura de los precursores de la nucleocápside y las enzimas por medio de la *proteasa*, produciendo así el virión infeccioso.

HISTORIA NATURAL DEL VIH.

En los últimos dos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de la biología de la infección por VIH. Los avances se basan en cuatro puntos: A) un mejor entendimiento de la cinética replicativa del VIH en los diferentes estadios de la enfermedad, B) el desarrollo de ensayos para determinar la carga viral, C) la disponibilidad de nuevos fármacos efectivos, D) la demostración de que la terapia combinada es más efectiva que la monoterapia y E) el descubrimiento de los correceptores del VIH.

I) Cinética Replicativa del VIH.

El VIH, como otros virus RNA, se encuentra en el huésped con una mezcla de variantes genéticas muy relacionadas, que se denominan *cuasi-especies*. En el momento de la infección el individuo se puede infectar por varias cuasiespecies simultáneamente. Los virus RNA generan al replicarse una serie de variantes -debido a los errores cometidos por la transcriptasa inversa- de las que algunas son inviables, pero otras muchas sobreviven y muestran gran heterogeneidad entre ellas²⁸. La tasa de error en la incorporación de nucleótidos por parte de la transcriptasa inversa es muy alta cerca de 1 por cada 10^4 . La enorme población de viriones en los sujetos infectados (alrededor de 10^{12}), la extraordinaria cinética de replicación del virus, cuya vida media plasmática es inferior a 6 horas y cuyo ciclo biológico es inferior a 3 días, y la elevada tasa de error de la transcriptasa inversa, condicionan una gran variabilidad genética al VIH y una gran capacidad de adaptación a la presión del medio ambiente, impuesta por el sistema inmune o por la administración de antirretrovirales.

Como han demostrado Ho²⁹ y Wei³⁰, la dinámica viral durante el periodo de incubación asintomático es extraordinariamente alta, produciéndose cada dos o tres días una renovación de la mayor parte de los virus circulantes, así como de los linfocitos infectados, demostrándose que tras el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, la población viral previamente sensible se vuelve totalmente resistente en dos semanas. La dinámica de renovación del virus es del orden de $1,1 \times 10^8$ por día y de 2×10^9 linfocitos CD4 por día. Esta cinética tiene importantes implicaciones biológicas y clínicas: 1) Indica un proceso dinámico que implica ciclos continuos de infección viral de novo, con replicación y renovación rápida de virus; 2). La rápida y casi completa sustitución del virus salvaje por virus resistentes en plasma en sólo 14-28 días de tratamiento es un gran ejemplo de la capacidad del virus para experimentar cambios relevantes biológicamente. Esto indica que la resistencia a los fármacos en la infección VIH se debe en gran medida a la intensa capacidad replicativa y no a una gran tasa de mutación. De todo este fenómeno de variabilidad derivan características epidemiológicas de gran importancia, como transmisión y circulación viral, progresión de la enfermedad, resistencia a antirretrovirales y dificultades para el desarrollo de vacunas. Uno de los problemas básicos y prácticos más importantes de la variabilidad y del concepto de cuasiespecies es la aparición de resistencias a los antirretrovirales de forma natural^{31,32}. Esta gran variabilidad afectará al azar a codones implicados o no en la resistencia en ausencia de fármacos. Cuando se administra un fármaco sustituirá la subpoblación mayoritariamente sensible por otra resistente, pero sin eliminar por completo la primera, por la existencia de numerosos reservorios del virus, por lo que al cambiar el/los medicamentos pueden volver a predominar poblaciones sensibles³³.

Datos basados en cultivos virales³⁴ y en técnicas de PCR cuantitativa de plasma³⁵ y de ganglios linfáticos y en el análisis de la cinética viral apoyan la hipótesis, en contra de lo que se pensaba en los años previos, de que desde el

momento en que infecta al paciente, el VIH prolifera de forma continua aunque a velocidades diferentes según el estadio evolutivo de la infección^{36,37,38}. Por tanto, no existiría un verdadero estado de latencia, aunque sí a nivel celular, distinguiéndose diferentes fases: una fase precoz aguda de varias semanas de evolución; una fase intermedia o crónica de varios años de duración, con replicación activa y un cierto equilibrio dinámico; y en tercer lugar, una fase final con deterioro del sistema inmunológico que clínicamente correspondería a la fase sintomática del complejo relacionado con el SIDA y SIDA.

A) Fase Precoz o Aguda.

En esta fase el virus se disemina e invade muchos tejidos y órganos, sobre todo el tejido linfoide y en particular los ganglios linfáticos. El paciente estará asintomático o presentará un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósico (30-70%) que dura entre 5 y 15 días y cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes son: fiebre, sudoración, artromialgias y linfadenopatías.

La evolución a partir del contagio es relativamente independiente del mecanismo de transmisión³⁹. A los diez o veinte días del contagio, en la mayoría de los pacientes aparece el antígeno P24 circulante; el cultivo viral muestra títulos muy altos en plasma y una elevada proporción de linfocitos CD4 están infectados. Luego irán apareciendo los diferentes tipos de anticuerpos (1 y 6 meses) y la inmunidad celular, con un descenso importante de los virus circulantes y los linfocitos CD4 infectados. En esta fase se detecta en sangre una gran cantidad de RNA y se observa una población homogénea de variantes genéticas; con el comienzo de la respuesta inmune específica los títulos de RNA disminuyen rápidamente. A lo largo de este proceso agudo hay un descenso transitorio del número de linfocitos CD4, capaz de facilitar la aparición o reactivación de determinadas infecciones oportunistas.

La presencia o no de síntomas clínicos durante la primoinfección y las características clínicas y virológicas del paciente al salir de la primoinfección condicionan su posterior evolución^{40,41,42}. El trabajo de David Ho con una cohorte de homosexuales monitorizados desde 1984, demostró que sólo el 8% de los pacientes que tras la primoinfección mostraban menos de 4350 copias / ml progresaban a SIDA en los siguientes 5 años, mientras que el 62% de aquellos con carga viral superior a 36.000 copias desarrollaban SIDA a los 5 años⁴³.

B) Fase Intermedia o Crónica.

Durante esta fase, que dura varios años (entre 6 y 8), la actividad proliferativa viral persiste y se alcanza un equilibrio dinámico. En la totalidad de los pacientes se pueden detectar cifras variables de copias de RNA (entre 1000 y varios millones) y la actividad replicativa viral está limitada por factores relacionados con el huésped y con el virus. Inicialmente la carga viral en los órganos linfoides es superior a la circulante y el sistema inmune es capaz de controlarla destruyendo aproximadamente la misma cantidad de virus que pasan a la circulación. Cada linfocito infectado tiene una vida media de 1,6 días, cada virión libre tiene una vida media de sólo 0,5 días y el tiempo medio de generación del virión es de 2,5 días, lo que implica que el virus se está replicando a una frecuencia de 140 ciclos por año⁴⁴ en una persona infectada. Esto significa que en el periodo entre la infección inicial y el diagnóstico de SIDA el genoma vírico se ha modificado miles de veces con respecto al virus inicial, lo que da lugar a las llamadas cuasiespecies de virus, importantes, como ya hemos comentado, en el desarrollo de resistencias primarias a los fármacos antirretrovirales^{31,32}.

En situación de equilibrio se destruyen y se producen diariamente unos 10^{12} viriones; y por la misma razón se destruyen y producen 10^9 billones de linfocitos CD4 infectados. Cada 15 días se renueva la totalidad de los linfocitos

CD4, muy probablemente por estimulación y proliferación de clones periférico^{29,45}. Todo ello somete al sistema inmunológico a una situación de permanente estrés durante años, que acabará por agotarlo. Dada la lentitud de todo este proceso es posible que pequeñas modificaciones favorables pudieran prolongarlo considerablemente y esto es lo que probablemente ocurre en los progresores lentos^{37,38} lo que quizás pueda lograrse con un tratamiento precoz⁴⁶. Los progresores lentos podrían representar el 5-10% del total de la población infectada. La probabilidad de aislar virus del plasma y el porcentaje de linfocitos CD4 infectados guardan una estrecha relación con el recuento de linfocitos CD4 y con la progresión de la enfermedad. La viremia plasmática es el mejor marcador de progresión⁴⁷.

C) Fase Final o Fase de Crisis.

En esta fase hay un incremento de la actividad replicativa del virus que indica probablemente que el sistema inmunológico ha agotado su capacidad para aclarar virus e ir reponiendo los linfocitos CD4. La estructura de los ganglios linfáticos está destruida y hay una marcada deplección de los linfocitos CD4. Es posible que en algún momento se llegue a una situación de “no retroceso” en la que es imposible que el sistema inmunológico se recupere espontáneamente, incluso si erradicáramos el virus. Clínicamente aparece una alteración importante del estado general, infecciones oportunistas y ciertos tipos de neoplasias o trastornos neurológicos que caracterizan al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. El pronóstico a partir de este momento, al menos en los pacientes no tratados con antirretrovirales, suele ser malo^{48,49}. La probabilidad de sobrevivir a los 3 años del diagnóstico del SIDA no es superior al 15-30%⁵⁰.

II) Correlación de las complicaciones con el recuento de CD4⁵¹:

Recuento de CD4	Complicaciones Infecciosas	Complicaciones No infecciosas
>500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome agudo retroviral • Vaginitis candidiásica 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatía generalizada persistente. • Síndrome de Guillain-Barré. • Miopatía. • Meningitis aséptica.
200-500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonías bacterianas • TBC pulmonar • Herpes zóster • Muguet • Esofagitis candidiásica • Criptosporidiasis • Sarcoma de Kaposi • Leucoplasia oral vellosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia cervical intraepitelial. • Cáncer de cuello uterino • Linfoma de células B • Anemia • Mononeuritis múltiple • Trombocitopenia idiopática • Linfoma Hodgkin • Neumonitis intersticial linfoide.
<200/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por Pneumocystis carinii • Herpes simple diseminado/crónico • Toxoplasmosis • Criptococosis • Coccidiomicosis e Histoplasmosis diseminada • Criptosporidiasis crónica • Microsporidiasis • TBC extrapulmonar / miliar • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Esofagitis candidiásica 	<ul style="list-style-type: none"> • Caquexia asociada al VIH. (Wasting syndrome) • Neuropatía periférica • Demencia asociada al VIH • Linfoma del SNC • Cardiomiopatía • Mielopatía vacuolar • Polirradiculopatía progresiva • Linfoma inmunoblástico
<50/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Citomegalovirus diseminado • M.avium complex diseminado 	

Tabla 2: correlación de las complicaciones y el recuento de CD4.

III) Carga Viral.

La infección por VIH se caracteriza por un patrón de progresión de la enfermedad: se ha demostrado infección precoz del tejido linfoide con gran replicación viral continuada en el curso de la enfermedad. La mitad de los virus plasmáticos son renovados en horas, por lo que billones de virus son producidos y destruidos diariamente. Varios billones de células CD4 son asimismo producidas y destruidas diariamente. Entre 10^2 y 10^6 copias/ml de RNA viral permanecen relativamente estables tras la primoinfección durante meses y posiblemente años en pacientes asintomáticos. El RNA viral en plasma es un reflejo indirecto del número de células infectadas en todo el organismo: la mayor parte de la replicación viral ocurre en tejido linfoide, y es esa replicación en tejido linfoide la que más se relaciona con el deterioro inmunológico progresivo que caracteriza a la enfermedad; pero parece existir una relación proporcional entre la cantidad de virus presente en el tejido linfoide y la existente en la circulación. La carga viral al inicio de la infección está intensamente relacionada con la progresión y el tiempo de muerte, observándose un aumento del riesgo con niveles elevados de carga viral: así, dos estudios recientes han encontrado que los pacientes con menos de 5.000 copias tienen menor riesgo de evolución a SIDA y muerte y que los sujetos con más de 30-50.000 copias tienen mayor riesgo de progresión⁴⁴. La carga viral parece ser más predictiva de progresión que los CD4; los CD4 pueden ser difíciles de interpretar porque el número es sólo un indicador parcial del riesgo de evolución hacia SIDA⁵².

Se denomina *Carga Viral* a la determinación cuantitativa del RNA vírico por ml de plasma, lo que expresa el número de partículas víricas circulantes, e indirectamente refleja el número de CD4 productivamente infectados. Se mide en número de copias/ml o en logaritmos. Se estima que la carga viral tiene valor en tres aspectos: a) como factor pronóstico en los pacientes con infección

VIH, b) como variable intermedia utilizada en los ensayos clínicos con antirretrovirales, y c) como instrumento de decisión en las estrategias de tratamiento antirretroviral individualizado, tanto para el inicio como para la monitorización de la respuesta terapéutica, facilitando la evaluación de la indicación de cambios de medicación.

Existen tres métodos de cuantificación de la carga viral: RT-PCR, NASBA y BRANCHED-DNA. Hay diferencias en la determinación según el método utilizado, así como variaciones importantes con la misma técnica, siendo la variabilidad biológica intraensayo de 0,3 log y la variabilidad intraindividual de 0,2 log. Se consideran relevantes cambios superiores a 0,5 log. Es recomendable que el paciente sea analizado siempre con la misma técnica⁵³.

PARAMETROS	AMPLICOR HIV-1 MONITOR	NASBA HIV-1RNAQT	QUANTIPLEX HIV RNA _{v.2}
Método aplicado	RT-PCR	Amplificación isotérmica del RNA	Amplificación de señal por hibridación molecular
Sensibilidad (copias/ml)	400-200	4000 (con 100µl) 400 (con 1 ml)	500-240
Reproducibilidad intraensayo	3,5-28%	<0,3 log	12-25%
Detección subtipos del VIH-1 grupo M	B	A-H	A-F
Detección subtipos del VIH-1 grupo O	No/?	No/?	No/?
Detección VIH-2	No/?	No/?	No/?
Volumen de plasma	200µl	100µl-1ml	2ml
Método de detección	Colorimétrica (peroxidasa)	Electroquimioluminiscencia (rutenio)	Quimioluminiscencia (fosfatasa)

Tabla 3: Características de los métodos de cuantificación de la carga viral

La utilización de métodos ultrasensibles para la cuantificación de la carga viral puede ser muy útil para la evaluación de la replicación viral en pacientes infectados con escaso número de copias de RNA en plasma. Con este método se alcanza una sensibilidad 30 veces superior al método estándar de RT-PCR. Los otros dos métodos también han mejorado su sensibilidad permitiendo la detección de 50 y 80 copias/ml con bDNA y NASBA respectivamente⁵⁴.

En el Hospital Universitario de Canarias se utiliza el RT-PCR (Amplicor HIV) desde noviembre de 1996, con una sensibilidad de detección de 400-200 copias/ml.

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Los primeros ensayos con diferentes antivirales e inmunorreguladores para el restablecimiento de la función inmunitaria fueron desalentadores: se utilizaron la suramina, el HPA23 (antimonio tungstato), la ribavirina y el foscarnet, pero el virus reaparecía cuando se suprimía la medicación y su uso planteaba problemas importantes debido a la toxicidad de estos medicamentos. También se intentó sin éxito reconstituir el sistema inmune con trasplante de médula ósea, inmunoestimulantes como interleukina 2, gammainterferón, hormonas tímicas y sustancias que indujeran protección pasiva como el desarrollo de anticuerpos monoclonales y de inmunoglobulina hiperinmune. Desde las primeras etapas se consideraba útil la efectividad de un ataque agresivo en los primeros estadios de la enfermedad combinando antivirales e inmunoestimulantes.

Evolución del tratamiento

1985: Utilidad de la zidovudina in vitro.

1986: Utilidad clínica en casos avanzados.

1987: Empleo generalizado (3,5mgr/Kg/4h).

1989: Utilidad de la zidovudina en el complejo demencia SIDA.

1989: Descripción de resistencias "in vitro".

1990: *ACTG-019:* Utilidad de la zidovudina en fases precoces (<500CD4): 500-600 mg/d es igual que 1500mg/d.

1992: *ACTG 116B/117:* Utilidad de sustituir AZT por DDI tras al menos 16 semanas de tratamiento.

1993: *Concorde:* Efecto limitado de la zidovudina.

1993: Utilidad de DDC. Alternativa a AZT. Resistencias cruzadas entre DDC y DDI.

1994: *ACTG 076:* AZT previene la transmisión vertical.

1995: D4T es otra alternativa a AZT.

1995: *ACTG 175, Delta, CPCRA007:* Primeros ensayos que demuestran el impacto de la terapia combinada (AZT+DDI/DDC) en la progresión y supervivencia: se establece una nueva pauta de tratamiento basada en terapia combinada.

1995-96: *NUCA, B 3001/3002, CAESAR:* Efectividad del 3TC en combinación doble o triple.

1995-96: Avances en la patogenia: no existe latencia virológica, altas tasas de replicación viral.

1996: Utilidad clínica de la carga viral.

1995-96-97: Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir.

1996-97: Nevirapina, Delavirdina.

Fármacos.

En los últimos años se ha producido un gran avance en la investigación, desarrollo y comercialización de gran número de fármacos antirretrovirales con diferente acción que han condicionado la evolución y pronóstico de los pacientes con infección por VIH.

A) ANALOGOS DE LOS NUCLEOSIDOS (NRTIs)

Los análogos de los nucleósidos deben ser trifosforilados dentro de la célula diana para formar su metabolito activo, que inhibe la replicación vírica por:

- Inhibición competitiva de la transcriptasa inversa.
- Incorporación del análogo del nucleósido en lugar del nucleósido natural durante la síntesis del DNA provírico dando lugar a la terminación de la cadena. Cada análogo requiere una vía metabólica separada.

1. Zidovudina, (AZT), RETROVIR[®].

El desarrollo clínico del AZT se realizó en 1985, tras la primera demostración de su actividad antirretrovírica. Se aprobó por primera vez para el uso clínico en pacientes con enfermedad avanzada en marzo de 1987 (BW 002)⁵⁵. Posteriormente se observó una respuesta eficaz en pacientes con infección sintomática precoz y en los asintomáticos con CD4 menores de 500.

Es un análogo de la timidina. Dentro de la célula se convierte en monofosfato por la timidincinasa y posteriormente en difosfato y trifosfato, es un potente inhibidor de la transcriptasa inversa, esencial para la replicación vírica. El AZT trifosfato se incorpora a la cadena de DNA provírica en lugar de la timidina causando la terminación de la cadena e interrumpiendo la replicación vírica. El AZT tiene una buena biodisponibilidad oral (65%), atraviesa la barrera

hematoencefálica (niveles de penetración del 50-85%) y la placenta. Su eliminación es renal en el 75% y requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal.

Diversos ensayos demostraron la efectividad del AZT, tanto en pacientes con infección precoz como avanzada: 1. El **ACTG 019**⁵⁶ y el **EACG 020**⁵⁷, realizados en pacientes con infección asintomática y CD4 menores de 500, demostraron que el AZT reducía la progresión de la enfermedad hacia SIDA y muerte⁵⁸ independientemente del nivel de CD4 previo al tratamiento y de los niveles de Ag p24. Se observó un beneficio similar con dosis de 500 y 1500mg /día y la dosis de 500 mg/día era muy bien tolerada⁵⁹. 2. El **ACTG 016**, realizado en pacientes con infección sintomática precoz, demostró que el AZT reducía de forma significativa la progresión desde el estadio precoz hasta la enfermedad avanzada, disminuía los niveles de Ag p24, mejoraba los CD4 e incrementaba el peso. También se observaron beneficios en enfermedad avanzada⁶⁰: supervivencia prolongada, descenso de la frecuencia y severidad de las infecciones oportunistas, retraso en la progresión hacia SIDA y mejoría de las funciones cognitivas, neurológicas y del rendimiento, con reducción de la incidencia de Complejo Demencia SIDA^{61,62}. También promueve un aumento de peso, incrementa el número de CD4 y CD8, desciende la viremia en plasma, aumenta el recuento plaquetario y las pruebas de reactividad cutánea. Se ha observado un efecto beneficioso del AZT sobre la psoriasis con resolución de las lesiones y una remisión más duradera. El ensayo Concorde⁶³ incluía pacientes asintomáticos que eran randomizados para recibir zidovudina (1000 mg/día) o placebo, pero se les ofrecía zidovudina si desarrollaban síntomas. Después de un año los pacientes que habían recibido AZT desde el inicio mostraban mayor retraso en la progresión y aumento del número de CD4 en comparación con los que lo tomaron posteriormente. Tras finalizar el estudio tres años más tarde no se encontraron diferencias entre los dos brazos en la frecuencia de progresión y muerte. Estos resultados eran consistentes con

otros estudios que mostraban los beneficios bien definidos de la zidovudina en monoterapia pero por un tiempo limitado (1-2 años de media), relacionado en parte con la aparición de cepas con menor susceptibilidad al fármaco⁶⁴.

Reacciones adversas: la toxicidad hematológica es la más importante y limitante de dosis: produce macrocitosis (95%), anemia (2%, que puede llegar al 25% en infección avanzada), neutropenia, leucopenia y plaquetopenia (menos frecuente). El AZT parece interferir con la maduración de las series celulares, lo que es más frecuente en estadios avanzados de la infección. Esta complicación puede evitarse reduciendo la dosis, evitando el uso de otros fármacos que lo potencien y utilizando citocinas⁶⁵. Puede existir toxicidad muscular: en un 6-18% de los pacientes tratados durante más de 6 meses aparecen miopatías con aumento de la CPK. También se han descrito miocardiopatías. Suelen responder a la interrupción del tratamiento y al uso de corticoides o AINEs. Otros efectos secundarios descritos son⁶⁵: náuseas, astenia, cefaleas e insomnio (autolimitados a pesar de mantener el tratamiento), fiebre, erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, alteración de las pruebas de función hepática, hepatotoxicidad, hepatitis colestática, confusión, psicosis maníaca, convulsiones, discromía ungueal e hiperpigmentación cutánea.

2) *Didanosina, (DDI), VIDEX[®].*

Para determinar la actividad de la didanosina, el ACTG (AIDS Clinical Trials Group) inició dos ensayos: ACTG 116A, en pacientes con mínima exposición al AZT(<16 semanas), demostró que la incidencia de muerte o nuevos eventos definitorios de SIDA era menor en pacientes con AZT que en pacientes con DDI⁶⁶; y el ACTG 116B/117 (exposición previa al AZT mayor de 16 semanas) demostró la actividad antivírica del DDI, mejorando el estado clínico e inmunológico sobre todo en pacientes expuestos previamente a zidovudina⁶⁷. En base a estos resultados el DDI inicialmente se consideró un

fármaco de segunda línea. Posteriormente los ensayos ACTG 175 y Delta apoyaron el principio de que la terapia combinada es superior a la monoterapia y demostraron el beneficio de la didanosina como fármaco de primera línea. El **ACTG 175**⁶⁸ comparaba pacientes con cifras de CD4 de 200-500/mm³ con o sin tratamiento previo con zidovudina. Demostró que la didanosina en monoterapia reducía el riesgo de progresión en comparación con la zidovudina tanto en pacientes "naive" como en pretratados, por lo que la didanosina podría considerarse como un fármaco de primera línea. La aparente contradicción con el estudio previo podría estar en relación con el estadio más avanzado de los pacientes en el primer ensayo. Un resultado importante de este estudio es que por primera vez se demostró que la terapia combinada (AZT+DDI, AZT+DDC) reducía el riesgo de progresión un 36% y 23% respectivamente, en comparación al tratamiento con zidovudina en monoterapia. De la misma manera el **estudio Delta**⁶⁹, con un seguimiento de 2,5 años demostraba el beneficio de la terapia combinada (AZT+DDI, AZT+DDC) en pacientes "naive" (Delta 1) y en pacientes con exposición previa a la zidovudina (Delta 2). El ensayo CPCRA 007⁷⁰ también demostraba el beneficio de la terapia combinada en pacientes avanzados con <200 CD4/mm³. Por otro lado, se han demostrado beneficios de la didanosina sola o combinada con zidovudina en niños^{71,72}. Algunos estudios han demostrado el efecto sinérgico contra el HIV que poseen la didanosina y la hidroxiurea, un inhibidor de la ribonucleótido reductasa⁷³. La hidroxiurea no es un inhibidor de la replicación del VIH directamente pero disminuye los niveles de dATP, el competidor celular del DDI, favoreciendo la incorporación de la didanosina dentro de la cadena de DNA, mejorando así su eficacia. Se ha demostrado una reducción importante de la carga viral y además es bien tolerada⁷⁴.

Es activa frente a cepas de VIH resistentes al AZT, pero tiene resistencia cruzada con DDC. Es un análogo nucleósido purínico. La didanosina, así como la zalcitabina y la lamivudina, tiene mayor actividad en células mononucleares

de sangre periférica en reposo que en células activas⁷⁵. En éstas últimas actúan la zidovudina y la estavudina, lo que permite la asociación de estos dos grupos de análogos para una mayor actividad. Es estable a Ph neutro o alcalino pero inestable a Ph ácido. Tiene una biodisponibilidad oral del 40% cuando se administra con tampón antiácido. Debe administrarse con el estómago vacío porque la existencia de comida disminuye la biodisponibilidad en un 50%: debe tomarse como mínimo 30 minutos antes o dos horas y media después de una comida⁷⁶. Alcanza bajas concentraciones en LCR (21% de las plasmáticas). En caso de insuficiencia hepática y renal hay que disminuir la dosis (eliminación al 50% entre las dos vías). La dosis varía según el peso y el intervalo es cada 12 horas; peso mayor de 60 Kg: 200 mg cada 12 horas, peso menor de 60 Kg: 125 mg cada 12 horas. Varios estudios recientes apoyan el uso de didanosina en una dosis diaria.

Se ha observado aumento de los niveles de DDI al administrarlo junto a ganciclovir oral. Además el ganciclovir puede antagonizar el efecto antiviral del DDI. Hay que suspender el DDI antes de iniciar tratamiento con pentamidina endovenosa y no reanudarla hasta 2-3 semanas después de suspenderla.

Efectos adversos: se desarrollan con más frecuencia en pacientes avanzados; parecen ser dependientes de dosis, a menudo son reversibles tras retirar el tratamiento y tras la resolución de los síntomas se puede reintroducir a dosis menores. No es mielotóxica. La diarrea es el efecto secundario más frecuente (16%)⁷⁷, aunque es grave sólo en un 2%. La neuropatía periférica aparece entre un 1-29% de los pacientes tratados, es dolorosa y reversible tras la suspensión del fármaco. Otros efectos descritos son: hiperuricemia, pancreatitis (7-13%)⁶⁷, que es reversible tras la retirada del fármaco, hiperamilasemia de origen salival, xerostomía, trastornos de conducción cardíaca, erupciones cutáneas, hipertransaminemia y rara vez insuficiencia hepática, convulsiones e hipokaliemia. Se han descrito también Síndrome de

Fanconi y diabetes insípida. La pancreatitis y la neuropatía periférica son los dos efectos que más limitan su uso.

3) Zalcitabina (DDC) deoxicitidina, HIVID[®].

Es un análogo de la pirimidina. La combinación AZT+DDC es aditiva y no se superpone el mismo perfil de resistencias⁷⁸. Varios ensayos han demostrado el beneficio de la zalcitabina sola⁷⁹ o en combinación con zidovudina⁸⁰ en los pacientes con infección VIH. Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 85-88%. Se puede administrar con las comidas, aunque es recomendable tomarlo con el estómago vacío. Su eliminación es vía renal en un 75% y se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal pero no en caso de insuficiencia hepática. La dosis recomendada es 0.75 mg cada 8 horas.

Efectos secundarios: el más frecuente y limitante del tratamiento es la neuropatía periférica⁸¹, de carácter principalmente sensitivo, que puede durar incluso 6 meses y sufrir una intensificación tras la suspensión del fármaco que puede durar 3-6 semanas. Su presencia obliga a suspenderlo y si remite se puede reanudar el tratamiento a dosis de 0.375 mg cada 8 horas. Es más frecuente en pacientes con infección avanzada. Puede producir neurotoxicidad sobre el VIII par. Otros efectos secundarios descritos son: exantema maculopapuloso en tronco y extremidades junto a úlceras bucales y fiebre que suele aparecer a las dos semanas de iniciar el tratamiento y persistir durante diez días, desapareciendo en ocasiones sin necesidad de suspender el fármaco. La pancreatitis es rara (<1%) pero hay que vigilar los factores de riesgo y su presencia obliga a suspender el medicamento permanentemente; la presencia de úlceras esofágicas, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática o acidosis láctica obliga a suspender el tratamiento. Es rara la mielotoxicidad. El DDC se debe interrumpir si es necesario usar un

fármaco que pueda producir pancreatitis (ej. pentamidina). Puede potenciar la neuropatía producida por DDI o D4T.

4) *Lamivudina, (3TC), EPIVIR[®]*.

Análogo de la citosina, inhibe la replicación del VIH tipo 1 y 2 y tiene actividad contra el virus de la hepatitis B. Los primeros estudios en pacientes adultos y niños en diferentes estadios demostraron que la lamivudina tenía un buen perfil de seguridad pero sólo tenía unos efectos transitorios sobre el recuento de CD4 y la viremia^{82,83,84} ya que el VIH se hace rápidamente resistente al fármaco^{85,86} al desarrollar una mutación en el codón 184, lo que impide que adquiera resistencia al AZT y resensibiliza el virus al AZT si ya era resistente⁸⁷. Posteriormente se desarrollaron cuatro ensayos (NUCA 3001/3002, NUCB 3001/3002) randomizados, doble ciego, que demostraron los beneficios prolongados sobre los CD4 y la viremia de la combinación de zidovudina y lamivudina tanto en pacientes "naive" como en pretratados^{88,89,90,91}. El estudio CAESAR demostró que añadir lamivudina a combinaciones de tratamiento con zidovudina (AZT+DDC, AZT+DDI) enlentecía la progresión de la enfermedad y mejoraba la supervivencia⁹². La combinación con AZT y D4T es sinérgica pero no con DDC o DDI. La tolerancia es buena con una biodisponibilidad del 60-90%. Su administración con las comidas altera su absorción pero no su biodisponibilidad. Su eliminación es renal en un 50% y es secretada activamente por el túbulo renal. Dosis: 150 mg cada 12 horas o 300 mg/día.

Efectos adversos: son similares al AZT pero son menos frecuentes y generalmente transitorios. Los más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (diarrea 69%). Otros menos frecuentes son cefaleas (49%), fatiga (56%) y neutropenia (dependiente de dosis). En niños es más frecuente la aparición de pancreatitis que en adultos. Es muy rara la neuropatía periférica porque sólo produce una mínima inhibición de la DNA polimerasa^{82,93}.

5) Estavudina, (D4T), ZERIT[®].

Es un análogo de la timidina. La estavudina es útil en pacientes con intolerancia al AZT o previamente tratados con AZT durante un periodo superior a los 6 meses⁹⁴. Su estructura es similar a la del AZT. La biodisponibilidad es superior al 90% por su alta estabilidad a Ph ácido. Los alimentos no modifican la cantidad total de fármaco pero retrasan la absorción y disminuyen la concentración plasmática, por lo que se recomienda administrarlo fuera de las comidas. Es menos lipofílica por lo que su concentración en LCR es el 10% la plasmática y difunde a la placenta pero la concentración es dos veces inferior a la del AZT. Su eliminación es renal en 40-50% como fármaco activo.

Es activa frente a la mayor parte de las cepas resistentes al AZT. Dosis: 0.5-2 mg/Kg/día en dos tomas: 30-40mg cada 12 horas según el peso sea menor o mayor de 60 kg. No hay que ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática.

Efectos secundarios: el más frecuente es la neuropatía sensitiva periférica, que suele ceder al interrumpir el tratamiento y puede que no reaparezca al reiniciarlo a dosis menores ya que es dosis-dependiente. La asociación de DDI y D4T no parece potenciar la neurotoxicidad individual. No es mielotóxica pero puede presentarse leucopenia. Alrededor de un 20-30% de los pacientes desarrollan elevación de las transaminasas. Se han descrito pancreatitis.

La asociación de AZT con D4T es antagónica, al competir por los mismos mecanismos de fosforilación y estudios recientes indican una disminución del efecto de D4T si se usa después de AZT por compartir las mismas vías de fosforilación intracelular. La asociación de DDI con D4T es sinérgica y parece que no potencia su toxicidad.

6) *Abacavir*, 1592.

Es un análogo de la guanosina. Varios estudios actualmente en marcha están demostrando la eficacia del abacavir en combinaciones triples como fármaco de primera línea e incluso en tratamientos de mantenimiento con otros dos NRTIs para evitar la toxicidad de los inhibidores de las proteasas. Se presenta en comprimidos (300mg) y en solución (20mg/ml), que se toman dos veces al día sin ningún tipo de restricción dietética. Es bien tolerado, aunque durante el tratamiento han aparecido náuseas, vómitos, fatiga -generalmente transitoria- y exantema en un 3% de los pacientes que obliga a suspenderlo. Las interacciones del abacavir con los inhibidores de las proteasas son bajas.

B) INHIBIDORES DE LAS PROTEASAS (IP).

La proteasa de los retrovirus es una enzima que consiste en dos cadenas proteicas idénticas que se combinan para formar un único sitio activo. Durante la replicación el VIH genera grandes precursores proteicos que sufren un procesamiento cuando las partículas virales se hallan protrusionando al exterior de las células infectadas; el procesamiento de estas proteínas lo llevan a cabo las proteasas dando lugar a la formación de proteínas estructurales y funcionales como la transcriptasa inversa, la RNAsa y la integrasa: los inhibidores de las proteasas inhiben este proceso dando lugar a estructuras virales desorganizadas, incapaces de funcionar. No precisan un procesamiento intracelular, como los análogos de los nucleósidos, que requieren ser fosforilados para ejercer su actividad. Por dicho motivo actúan frente a células infectadas tanto aguda como crónicamente. También inhiben la replicación del VIH en los macrófagos, considerados uno de los reservorios más difíciles de erradicar. La resistencia a los inhibidores de las proteasas está asociada con múltiples mutaciones y resistencias cruzadas entre todos los fármacos de la misma familia. Son metabolizados por el sistema citocromo P450 en el hígado

y en el intestino delgado y por ello presentan muchas interacciones con fármacos que inducen o inhiben a los enzimas de este sistema.

1. Saquinavir (SQV), INVIRASE[®], FORTOVASE[®].

Ha sido el primer inhibidor aprobado por la FDA americana en 1995 para utilizar en combinación con uno o más análogos de los nucleósidos. Actúa sobre el VIH tipo 1 y 2. Los primeros ensayos clínicos con Saquinavir demostraron la eficacia sobre los parámetros virológicos e inmunológicos tanto en pacientes naive como en pretratados^{95,96}; posteriormente varios ensayos demostraron la eficacia de la triple terapia AZT+DDC+SQV, sobre la terapia doble con AZT+DDC o AZT+SQV, reduciendo la carga viral (CV) por encima de 0.5 log^{97,98}.

Tiene una biodisponibilidad baja: sólo el 4% del fármaco vía oral llega a la sangre⁹⁹, porque se absorbe mal y además es destruido rápidamente por el citocromo P4503A4, lo que limita su eficacia y facilita el desarrollo de resistencias. El jugo de pomelo, el ketoconazol y la ranitidina aumentan los niveles del fármaco. Se debe tomar dos horas después de las comidas. El ritonavir y el nelfinavir son sinérgicos porque inhibe el metabolismo hepático del saquinavir aumentando sus niveles¹⁰⁰.

La dosis aprobada es de 600 mg tres veces al día (cápsulas de 200 mg), lo que parece una dosis baja ya que cantidades 3-4 veces superiores han conseguido una reducción de la CV más intensa y mantenida (cerca de 2 log).

Efectos secundarios: el saquinavir (SQV) es bien tolerado; puede producir diarreas, náuseas y dolor abdominal⁹⁵. Otros efectos secundarios que se han comunicado son hiperglucemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia y se ha descrito un acúmulo anómalo de la grasa corporal -lipodistrofia-¹⁰¹ que se caracteriza por aumento de la grasa en tronco superior, cuello y abdomen y que también se ha descrito con los otros fármacos de la misma familia.

La rifampicina y la rifabutina, que potencian al citocromo P450, pueden disminuir los niveles séricos de saquinavir a niveles inactivos. Puede interferir con el metabolismo de los antihistamínicos, que a dosis altas pueden producir arritmias graves.

2. Ritonavir: NORVIR[®].

Potente inhibidor del VIH, aprobado por la FDA en 1996. Estudios llevados a cabo en pacientes evolucionados que recibían una combinación con análogos de los nucleósidos objetivaron una importante disminución de la incidencia de nuevos eventos y de la mortalidad. Desde los primeros estudios realizados en 1995 con ritonavir, zidovudina y lamivudina, se demostró la efectividad sobre la viremia plasmática, en ganglios linfáticos y en semen¹⁰². Los mejores resultados sobre la viremia y el recuento de CD4 se han encontrado cuando el ritonavir es usado en terapia combinada, en pacientes con infección avanzada y en asintomáticos^{103,104,105,106}.

Se absorbe bien y alcanza concentraciones elevadas en sangre y en ganglios linfáticos. El ritonavir es el peor tolerado de los cuatro fármacos comercializados; se debe tomar con las comidas; la formulación líquida tiene un sabor desagradable aunque actualmente existe la formulación en cápsulas que es mejor tolerada. Su tolerancia y absorción son mejores si se toman con alimentos grasos (chocolate), salados o mermelada de fresa. Dosis: 600 mg cada 12 horas (cápsulas de 100 mg)¹⁰⁷.

Efectos secundarios: náuseas (30%), vómitos (15%), diarreas (62%), astenia (17%), disgeusia, parestesias periorales, elevación de las transaminasas y de la CPK e insuficiencia renal^{107,108}. En los últimos años se han descrito otros efectos secundarios como aumento de los niveles de triglicéridos y colesterol y lipodistrofia¹⁰¹.

Interacciones: al actuar sobre el citocromo P450, sobre todo por CYP3A y CYP2D6, interfiere con fármacos que se metabolizan por esa vía. Entre ellos

los que mayor importancia clínica tienen son la rifampicina, que disminuye sus niveles, y la rifabutina, que los aumenta. Aumenta los niveles en sangre de claritomicina y rifabutina; disminuye los niveles de AZT, DDI, etinilestradiol (anticonceptivos), teofilina y rifampicina. También puede alterar el perfil farmacocinético de otros inhibidores de las proteasas y mejora las concentraciones plasmáticas de saquinavir, nelfinavir o indinavir^{109,110}, lo que puede requerir un ajuste de las dosis para evitar una potencial toxicidad.

3. Indinavir (IDV), CRIXIVAN[®].

La eficacia del indinavir ha sido estudiada en muchos ensayos que han demostrado su capacidad para reducir la carga viral e incrementar el recuento de CD4 en diferentes estadios de la enfermedad. Estudios durante 24 semanas en pacientes pretratados con zidovudina y CD4 entre 50-400 objetivaron que la asociación de AZT+ IDV conseguía una disminución importante de la CV en 2 log, más mantenida que con IDV sólo¹¹¹. El ensayo ACTG 320 demostró los beneficios de añadir indinavir a la combinación zidovudina+lamivudina reduciendo el riesgo de progresión a SIDA y muerte con respecto a la terapia doble (desde un 11% a un 6%)¹¹².

Tiene buena biodisponibilidad oral. Debe tomarse una hora antes o dos después de las comidas, porque éstas interfieren con su absorción; además interfiere con la absorción del DDI porque reduce el Ph gástrico y cuando se administran ambos deben separarse las tomas en dos horas. Dosis: 800 mg cada 8 horas (cápsulas de 400 mg).

Efectos secundarios: es muy bien tolerado. El efecto más importante es la nefrolitiasis, que ocurre hasta en un 15% de los pacientes tratados¹¹³. Es muy frecuente encontrar en la mayoría de los pacientes tratados cristales de indinavir en el sedimento urinario, que cursan de forma asintomática, aunque se ha descrito nefrolitiasis en un 2-3%. Por ello al paciente que toma este fármaco se le indica que debe tomar al menos 1.5 litros de agua al día para

evitar la formación de cálculos; éstos son radiotransparentes y muy parecidos a los cristales de cisteína^{114,115}. También se ha descrito hiperbilirrubinemia (15%) -generalmente menor de 3 gr/dl- y alteración de las pruebas de función renal -alrededor de 1,4 mg/dl de creatinina- que no requiere suspensión de la medicación, aunque se ha descrito nefropatía tubulointersticial que condiciona en la mayoría de los casos la suspensión del fármaco. Otros efectos secundarios descritos son hiperglucemia, hiperlipidemia, aumento de LDH y de CPK y lipodistrofia^{101,116}. Se han publicado casos de infarto agudo de miocardio anemia hemolítica Coombs negativa y trombosis portal.

4. Nelfinavir, (NFV), VIRACEPT[®].

Es el último inhibidor de proteasas aprobado por la FDA (marzo de 1997). Varios ensayos han demostrado la eficacia y seguridad del nelfinavir sobre todo en combinación con análogos de los nucleósidos^{117,118,119}. Este fármaco tiene resistencias cruzadas con los otros fármacos de la misma familia, sobre todo si se utiliza después de otros inhibidores de proteasas.

Tiene una buena biodisponibilidad oral. Dosis: 750 mg tres veces al día (comprimidos de 250 mg). Interacciones: es metabolizado por el citocromo P450 con lo que puede interferir con algunos fármacos que se metabolizan por esa vía: está contraindicada la administración conjunta con rifampicina, alprazolam, triazolam y antihistamínicos. En caso de tener que usar una rifamicina se debe usar rifabutina a mitad de dosis.

El efecto secundario más frecuente es la diarrea. También se ha descrito hiperglucemia.

C) INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (NNRTIs).

Son inhibidores específicos no competitivos de la transcriptasa inversa del VIH. Se unen directamente a la transcriptasa inversa y bloquean la

actividad de la DNA polimerasa produciendo la rotura del punto catalítico del enzima.

1. Nevirapina, VIRAMUNE[®].

Es el primero de esta familia comercializado en España. Aprobado por la FDA en Junio de 1996. La transcriptasa inversa del VIH-2 y las ADN polimerasas eucariotas no son inhibidas por la Nevirapina. Ensayos en fase I/II demostraban un efecto antiviral transitorio asociado a una rápida emergencia de virus resistentes^{120,121}, pero los resultados con triple terapia en el estudio INCAS han permitido demostrar una reducción más sostenida de la carga viral con menores efectos secundarios¹²². Tiene buena biodisponibilidad oral. Dosis: 200 mg cada 12 horas durante 14 días y luego 200 mg cada 12 horas (comprimidos de 200 mg).

Interacciones: es metabolizada por el citocromo P450 induciendo al enzima. La rifampicina, rifabutina, los anticonceptivos orales, los inhibidores de proteasas, el triazolam y el midazolam, interaccionan con la Nevirapina y hay que monitorizar el tratamiento conjunto.

Efectos secundarios: la manifestación tóxica principal es el exantema, que se presenta hasta en un 35% de los pacientes tratados, de los que un 6,6% presentó reacciones cutáneas graves con riesgo vital, como el síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica. La Nevirapina debe interrumpirse en pacientes que desarrollen exantema grave o sintomatología general. Otras manifestaciones son la elevación de las transaminasas y hepatitis clínica; se debe suspender la medicación si se detectan anomalías graves o moderadas de la función hepática. También se ha descrito fatiga, somnolencia, cefaleas, fiebre, náuseas y vómitos¹²⁰.

2. *Delavirdina.*

Es inactiva frente al VIH-2 pero tiene actividad contra cepas del VIH-1 con alta resistencia a la zidovudina o didanosina. El tratamiento en monoterapia favorece la selección de virus resistentes. La triple terapia mantiene una respuesta más sostenida de la viremia¹²³. Es bien tolerada, aunque puede aparecer rash hasta en un 44% de los tratados y se une intensamente a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, por lo que puede alterar el metabolismo de otras drogas.

3. *Efavirenz, DMP266, SUSTIVA.*

Es otro fármaco de la misma familia, aún no comercializado en Europa aunque sí en USA. Estudios en fase II para comparar la actividad antirretroviral y la tolerancia de combinaciones con efavirenz versus indinavir, apoyan la posibilidad de utilizar un tratamiento de primera línea con combinaciones que no contengan inhibidores de las proteasas¹²⁴. Su uso junto con nelfinavir y con inhibidores de los nucleósidos parece también seguro en niños¹²⁵. Es potente y selectivo: su dosis es de 600 mg/día, se deben evitar comidas con alto contenido graso. También es metabolizado por el citocromo P450 y generalmente es bien tolerado aunque los efectos secundarios más frecuentes son alteraciones del sistema nervioso central como dificultad para la concentración, erupciones cutáneas de grado leve a moderado y náuseas.

Desde que se publicaron en 1996¹²⁶ las nuevas recomendaciones del tratamiento antirretroviral basado en los nuevos datos de la patogénesis del VIH, las determinaciones de la carga viral y la disponibilidad de los inhibidores de las proteasas se ha demostrado que la monoterapia ya no es el tratamiento de elección de los pacientes con VIH, debido a su escasa reducción de la carga viral y a la limitación de su uso por el desarrollo de cepas resistentes. La terapia combinada mantiene un efecto antiviral más duradero, disminuye la

producción de cepas resistentes, disminuye más la CV llegando a conseguir niveles indetectables y aumenta los CD4 mejorando por tanto el pronóstico de los pacientes. El tratamiento más potente demostrado hasta ahora, es la terapia triple con dos análogos de los nucleósidos más un inhibidor de las proteasas.

A pesar de los avances en el conocimiento de la infección por VIH existen cuatro cuestiones importantes a dilucidar sobre el tratamiento antirretroviral: cuándo empezar, qué tipo de drogas usar, cuándo hay que cambiar el tratamiento y qué tipo de drogas usar en ese caso. Las últimas recomendaciones reflejan el importante papel que tienen las determinaciones de la carga viral para predecir el riesgo de progresión clínica. Se ha demostrado recientemente que la terapia combinada reduce los niveles de carga viral asociándose con un incremento de la supervivencia y una disminución de la progresión a SIDA. En varios países se han creado grupos de expertos para guiar las decisiones sobre el tratamiento antirretroviral, basándose en ensayos clínicos y en las recomendaciones de los expertos, entre ellos el departamento del servicio de salud (DHHS) de California, la asociación de HIV británica (BHIVA), y el Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA en España.

Indicaciones para iniciar tratamiento antirretroviral.

Recomendaciones según la guía para el uso de agentes antirretrovirales del panel de expertos del Departamento del Servicio de Salud (DHHS) de California¹²⁷:

La tendencia actual es iniciar el tratamiento lo más precozmente posible, basándose no sólo en hallazgos clínicos e inmunológicos sino también virológicos.

I. Pacientes sintomáticos (SIDA, Candidiasis oral, Fiebre prolongada): deben tratarse todos, independientemente de la carga viral y del número de CD4.

II. Pacientes asintomáticos con $CD4 < 500$ o una carga viral > 20.000 copias (por RT-PCR): debe ofrecerse tratamiento basándose en los datos de supervivencia sin enfermedad y en la conformidad del paciente.

III. Pacientes asintomáticos con $CD4 > 500$ y una carga viral < 20.000 copias (por RT-PCR): muchos expertos optan por no tratar y observar; sin embargo otros aconsejan iniciar el tratamiento.

Se recomienda iniciar el tratamiento con tres fármacos que contengan dos análogos de nucleósidos y un inhibidor de proteasas, o como tercer fármaco un NNRTI. Las combinaciones recomendadas se describen en los anexos.

Cambio de la terapia antirretroviral.

*** Razones para cambiarla:**

1. Fallo del tratamiento. Definido como incremento en la CV (entre 0.3-0.5 log₁₀ de los niveles previos al tratamiento), disminución de los niveles de CD4 en un 25% del máximo alcanzado con la terapia o progresión clínica. De ahí la importancia del uso de la CV como monitorización del tratamiento: lo ideal es realizar dos determinaciones separadas por 3-4 semanas un mes antes del inicio del tratamiento y luego periódicamente, junto con los CD4 cada 3- 6 meses. Se ha observado aumento de la CV alrededor de un mes después de inmunizaciones y de procesos intercurrentes que se regulariza sin necesidad de cambiar la terapia.

2. Toxicidad, intolerancia. Ocurre en pacientes con infección más avanzada. Habría que ajustar el tratamiento dependiendo de los efectos secundarios.

3. Uso de monoterapia con AZT. Este es un tratamiento ineficaz y hay que plantearse el cambio o la adición de otro/s fármacos.

*¿Qué fármacos usar?:

Deben considerarse varios factores para determinar qué drogas hay que añadir o sustituir: fármacos que llevaba previamente, estadio de la enfermedad, efectos secundarios, perfil de resistencias (no aplicable actualmente a la clínica habitual). En caso de fallo del tratamiento deben usarse fármacos más potentes con diferente mecanismo de actuación y sin resistencia cruzada si es posible. En caso de intolerancia o toxicidad hay que usar fármacos con otro tipo de efectos secundarios.

Hay que usar al menos dos fármacos nuevos aunque lo ideal es sustituirlos todos. En caso de tratamiento previo con inhibidores de las proteasas, la sustitución por otro inhibidor de proteasa es poco efectiva dadas las importantes resistencias cruzadas entre ellos; lo ideal es usar combinaciones que lleven uno o dos nuevos análogos de nucleósidos y combinaciones de dos inhibidores de proteasas (ritonavir+saquinavir, nelfinavir+saquinavir) asociando o no un NNRTI (nevirapina) (ver anexo).

*¿Cuándo suspender el tratamiento antirretroviral?

Algunos autores recomiendan suspender el tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada en los cuales es muy tóxico y altera la calidad de vida, aunque tras los últimos estudios se considera más apropiado modificar el tratamiento según los efectos secundarios y no abandonarlo.

Condiciones especiales de uso de los antirretrovirales.

1. **Primoinfección:** comprende un periodo de 4-7 semanas de alta replicación viral inmediatamente después de la exposición. Se caracteriza por niveles de RNA altos. Estos niveles de viremia inicial, diferentes en cada individuo, son altamente predictores de subsecuente progresión a SIDA, de ahí la importancia de intervenir con tratamiento antirretroviral con el fin de disminuir el set point viral y actuar cuando todavía no existe una gran diversidad genética. La

recomendación es utilizar dos análogos de los nucleósidos con un IP. No está establecido cuánto tiempo tratar en esta fase pero se recomienda continuar al menos 6 meses. El problema fundamental es reconocer clínicamente esta fase.

2. **Profilaxis postexposición**¹²⁸. La profilaxis postexposición ocupacional (PEP) se basa en una serie de hechos que apoyan su uso:

- En diciembre de 1995 se demuestra, en un amplio estudio retrospectivo casos-control en personal expuesto vía percutánea a la infección VIH, que el AZT disminuye en un 79% el riesgo de seroconversión para el VIH.
- La eficacia del AZT para disminuir la transmisión vertical (madre-feto) cuando se administra durante el embarazo, parto y en el recién nacido.
- La evidencia de que la profilaxis disminuye la infección retroviral en algunos estudios con animales.

No hay datos que apoyen directamente que la adición de otros fármacos antirretrovirales al AZT en la PEP mejore la efectividad, pero en pacientes con infección HIV la combinación de fármacos ha sido superior a los regímenes con monoterapia para reducir la carga viral. Así que teóricamente, la combinación de varios fármacos con actividad en diferentes fases en la replicación del virus podría ofrecer un efecto preventivo aditivo, particularmente en aquellos casos con elevado riesgo de transmisión. Después de una exposición, la fuente y la persona expuesta deben ser evaluadas para determinar la necesidad de PEP, así como el seguimiento de una probable infección por virus de hepatitis B y C. El tratamiento, cuando esté indicado, se debe iniciar lo más pronto posible ya que no se conoce el intervalo en el que el inicio de PEP es efectivo. Se recomienda comenzar en las *dos primeras horas* aunque parece efectivo en las primeras 36-48 horas. En caso de exposiciones con un alto riesgo podría considerarse iniciar tratamiento incluso en la primera o segunda semana tras la exposición. El tiempo de duración óptimo para la profilaxis no es conocido: teniendo en cuenta que el uso de AZT durante *4 semanas* parece efectivo en

los estudios previos, parece razonable mantener el tratamiento durante ese tiempo si el paciente lo tolera.

3. ***Profilaxis de la transmisión vertical:*** la transmisión sin intervención de la madre infectada al recién nacido es del 15-35%. El estudio ACTG 076, publicado en 1994, demostró que el AZT administrado a mujeres con más de 200 CD4 y poca o ninguna experiencia previa con AZT durante el embarazo y el parto y administrado a los recién nacidos durante 6 semanas reduce la transmisión en un 67,5¹⁸ (24,9% a 7,8%). No hay suficientes datos de cualquier otro régimen terapéutico para prevenir la transmisión¹²⁹. Si es posible, por las condiciones socioeconómicas, se recomienda que las madres infectadas no den lactancia a sus recién nacidos.

Resistencias.

La capacidad del VIH para hacerse resistente a los antirretrovirales es una característica del virus que interfiere en la eficacia al tratamiento. El desarrollo de resistencia es consecuencia directa de la dinámica de la replicación del VIH y es posible que el virus adquiera mutaciones espontáneas varias veces al día. De hecho, se han aislado mutaciones productoras de resistencia en pacientes que nunca habían recibido tratamiento con antirretrovirales³². Aunque la mayoría de estas mutaciones espontáneas hacen que las partículas virales no sean viables, dada la alta capacidad de replicación se acumulan variantes múltiples del virus. La presión selectiva de los antirretrovirales sobre la población viral elimina las variantes sensibles del virus y selecciona cepas resistentes con mutaciones. El desarrollo de métodos fenotípicos (concentración del fármaco que inhibe el crecimiento de una determinada cepa viral en cultivo) y genotípicos (mutaciones asociadas a resistencia en regiones específicas del genoma viral) para la detección de cepas resistentes en el laboratorio, ha facilitado la incorporación de estos métodos en la evaluación de nuevos fármacos y estrategias de tratamiento. Los estudios de resistencia han

servido para definir la estrategia básica del tratamiento de la infección por VIH: supresión máxima del virus para evitar el "escape" de cepas resistentes y el fracaso del tratamiento. La creación de resistencias cruzadas limita la administración de los fármacos en regímenes posteriores.

1. Resistencia del VIH a los inhibidores de la transcriptasa inversa (análogos y no análogos de los nucleósidos)

Se debe a la presencia de mutaciones específicas en la región del gen *pol* del virus que codifica la transcriptasa inversa viral. Las mutaciones en la transcriptasa inversa del VIH asociadas a resistencia a los NRTI se describen en la Tabla 4.

	41	50	65	67	69	70	74	75	135	181	184	200	215	219	333
AZT	X			x		x							x	X	x
DDI			x				X		x		x	x			
DDC			x		x		X				x				
D4T		X						X							
3TC			x					X			x				x

Tabla 4: Mutaciones en la transcriptasa inversa asociada a resistencia a los NRTI.

Zidovudina: las mutaciones aparecen de forma gradual durante el tratamiento; la presencia de mutaciones múltiples se asocia con alto grado de resistencia a la zidovudina que puede persistir durante largo tiempo después de suspender el fármaco.

Didanosina: las mutaciones en los codones 65, 74, 184 producen resistencia cruzada con la zalcitabina y la lamivudina.

Zalcitabina: las mutaciones en los codones 65, 74, 184 producen resistencia cruzada con DDI y lamivudina.

Estavudina: la resistencia a este fármaco es muy poco frecuente. En el laboratorio se ha observado que la mutación en el codón 75 produce resistencia cruzada con DDI, DDC y lamivudina.

Lamivudina: las mutaciones en los codones 65, 75, 184 producen resistencia cruzada con DDC y DDI. La adquisición de la mutación 184 por cepas de VIH resistentes a la zidovudina produce una disminución de la resistencia a la zidovudina.

Nevirapina: la resistencia a este compuesto se debe a la presencia de mutaciones en los codones 100, 103, 106, 108, 181, 188 y 190 de la región del gen *pol* del VIH que codifica la transcriptasa inversa del virus. Estas mutaciones confieren resistencia cruzada a todos los fármacos de la familia de los no análogos de los nucleósidos.

Delavirdina: Se produce resistencia por mutación en los codones 103, 181, 188 y 236; la única que no produce resistencia cruzada con la nevirapina es la mutación en el codón 236.

2. Resistencias del VIH a los inhibidores de la proteasa viral.

La resistencia del VIH a los inhibidores de las proteasas se debe a la adquisición por el virus de una serie de mutaciones en la región del gen *pol* que codifica la proteasa viral. A continuación se muestran las mutaciones asociadas a resistencia a los diferentes inhibidores de las proteasas.

	10	20	24	30	33	36	46	47	48	50	54	60	63	64	71	77	82	84	88	90
SQV	x								x		x						x			x
RTV		x			x	x	x				x		x		x		x	x		x
IDV	x	x	x				x				x		x	x	x		x	x		x
NFV				x		x	x				x		x			x			x	x

Tabla 5: Mutaciones de la proteasa del VIH asociada a resistencia a los inhibidores de las proteasas.

La acumulación de mutaciones en la proteasa viral, sobre todo en los codones 46, 63, 82, 84 produce resistencia cruzada prácticamente completa a los distintos inhibidores de las proteasas¹³⁰.

El papel que la determinación de resistencias del VIH a los antirretrovirales pueda tener en la práctica clínica es aún un tema muy discutido.

Respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral.

Como respuesta a los tratamientos antirretrovirales muy activos, la cifra de linfocitos CD4+ se recupera a un ritmo de 12,5 células por semana durante los tres primeros meses, probablemente por redistribución y reentrada a partir de los ganglios linfáticos y luego más lentamente durante periodos más prolongados, superiores a 1-2 años, por expansión clonal de células periféricas, sobre todo de células con fenotipo memoria (CD4+CD45RO+). Estas células conservan capacidad de respuesta rápida si se reencuentran con el antígeno y son más permisivas para la replicación del VIH-1 y cuando están activadas las conduce a la muerte por apoptosis. Tienen el correceptor CCR5. Las células CD4 con fenotipo de células nativas (CD4+CD45RA+) son células que no han encontrado su antígeno específico, la mayoría están en reposo y por tanto son poco permisivas para la invasión y replicación del VIH-1; suelen llevar el correceptor CXCR4¹³¹. Cuando aumenta la cifra de CD4+ como respuesta al tratamiento, la recuperación inicial es mayoritariamente a expensas de células memoria (CD4+CD45RO+) por redistribución o expansión de clonas periféricas. En la segunda fase se detecta una reducción de la activación de las células T y una mejoría de la reactividad frente a antígenos de memoria. A partir de los 3-6 meses pueden aumentar también las células nativas que se activan ante antígenos poco habituales, pero esto sólo se producirá si éstos antígenos existían previamente, por expansión de clonas periféricas si no han sido destruidas. Por ello, es importante iniciar un tratamiento antirretroviral muy

activo lo más precozmente posible, cuando todavía el repertorio inmunológico está preservado y se haya destruido el menor número de clones de células nativas. Con el inicio precoz del tratamiento la recuperación de células nativas es más rápida y también la reducción de la activación¹³². Este retraso en la capacidad de recuperar células T nativas favorece el desarrollo de infecciones oportunistas en los primeros meses tras la instauración de tratamiento de alta eficacia cuando éste se inicia con un recuento celular muy bajo¹³³.

CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH-1.

A partir de enero de 1993 los Centers for Disease Control (CDC) proponen una nueva clasificación¹³⁴ de la infección por VIH que sustituye a la clasificación de 1986¹³⁵ y a la definición de SIDA de 1987¹³⁶. En 1993 se añadieron a la definición de SIDA tres nuevas enfermedades: la tuberculosis pulmonar, el carcinoma invasivo de útero y la neumonía recurrente. La incorporación de la tuberculosis en cualquier localización como criterio de SIDA ha representado en España un incremento superior al 20% del número de nuevos pacientes diagnosticados de SIDA.

La clasificación de 1986 dividía a los pacientes infectados por el VIH-1 en cuatro grupos que iban del I al IV. Dentro del grupo IV todos los pacientes tienen manifestaciones clínicas relacionadas con la infección VIH-1 y se clasifican en subgrupos que van de la A a la E, que representan la progresión de la infección y el mismo paciente puede pertenecer simultáneamente a varios de estos subgrupos. Esta clasificación se sigue utilizando todavía en muchos estudios y publicaciones (Tabla 6). La clasificación en vigor desde 1993 (Tabla 7) refleja la importancia clínica de un recuento de linfocitos CD4 inferior a $200/\text{mm}^3$ independientemente de las manifestaciones clínicas. *La categoría A* se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente; *la categoría B* se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no

pertencientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección VIH (Tabla 8);la *categoría C* se aplica a pacientes que presentan o han presentado algunas de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA de 1987 y que quedan reflejadas en la Tabla 9. Los números 1,2, 3, indican el recuento de CD4 en valor absoluto; en el caso que no se disponga del recuento puede utilizarse el porcentaje respecto a las cifras de linfocitos totales. Todas las categorías son excluyentes y el paciente debe clasificarse en la más avanzada posible. Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de SIDA, pero las categorías A3 y B3 no han sido aceptadas por la OMS para Europa.

Grupo I	Infección aguda (evidencia de seroconversión).
Grupo II	Infección asintomática.
Grupo III	Adenopatías generalizadas persistentes.
Grupo IV	Otras enfermedades.
<i>Subgrupo A:</i> Enfermedad constitucional: Fiebre de más de 1 mes junto con pérdida de peso >10% o diarrea de más de 1 mes.	
<i>Subgrupo B:</i> Trastornos neurológicos: demencia, mielopatía, neuropatía periférica.	
<i>Subgrupo C:</i> Enfermedades infecciosas asociadas al VIH.	
Categoría C-1: Incluye las infecciones especificadas en la definición de SIDA (ver tabla).	
Categoría C-2: Incluye leucoplasia oral vellosa, muguet, herpes zóster multidermatómico, bacteriemia recurrente por salmonella spp, nocardiosis o tuberculosis pulmonar.	
<i>Subgrupo D:</i> Neoplasias asociadas al VIH-1: sarcoma de Kaposi, linfomas no Hodgkin o linfoma primario del sistema nervioso central.	
<i>Subgrupo E:</i> Otras enfermedades: pacientes con clínica relacionada con el VIH-1 y no incluidos en los subgrupos anteriores.	

Tabla 6: Clasificación de la CDC (1986) de la infección VIH en adultos.

Categoría según la cifra de CD4	Categorías clínicas		
	A	B	C
1.- $\geq 500/\text{mm}^3$ ($\geq 29\%$)	A1	B1	C1
2.- 200-499/ mm^3 (14-28%)	A2	B2	C2
3.- $< 199/\text{mm}^3$ (SIDA) ($< 14\%$)	A3	B3	C3

Tabla 7: Clasificación de la CDC (1993) de la infección VIH en adultos.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Angiomatosis bacilar. 2. Muguet (candidiasis oral). 3. Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento. 4. Displasia cervical (moderada o grave) o carcinoma in situ. 5. Fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$) o diarrea de más de 1 mes. 6. Leucoplasia oral vellosa 7. Herpes zóster (dos episodios o uno que afecte más de un dermatoma). 8. Púrpura trombocitopénica idiopática. 9. Listeriosis. 10. Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo si se complica con absceso tubárico. 11. Neuropatía periférica
--

Tabla 8: Ejemplos de enfermedades incluídas en la categoría clínica B de la tabla 4.

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
2. Candidiasis esofágica.
3. Carcinoma de cérvix invasivo*.
4. Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
5. Criptococosis, extrapulmonar.
6. Criptosporidiasis, con diarrea de más de 1 mes.
7. Infección por citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de más de 1 mes de edad.
8. Retinitis por citomegalovirus.
9. Encefalopatía por VIH.
10. Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecte a un paciente de más de 1 mes de edad.
11. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
12. Isosporidiasis crónica (más de 1 mes).
13. Sarcoma de Kaposi.
14. Linfoma de Burkitt o equivalente.
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente.
16. Linfoma cerebral primario.
17. Infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* o *Mycobacterium kansasii* diseminada o extrapulmonar.
18. Tuberculosis pulmonar*.
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.
21. Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
22. Neumonía recurrente*.
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S.tiphy*.
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad.
26. Wasting syndrome.

Tabla 9: Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA.

*Categorías clínicas incorporadas a la nueva definición de 1993 y aceptadas por la OMS para Europa.

CONTROL DE LOS PACIENTES CON INFECCION VIH.

Los pacientes con infección VIH requieren un seguimiento continuado para controlar el tratamiento, predecir precozmente el fallo del mismo, prevenir infecciones oportunistas y detectar y tratar precozmente los procesos relacionados con la infección. El seguimiento del paciente, aparte de incluir una buena anamnesis y exploración, requiere además la realización de una serie de pruebas de laboratorio que se detallan a continuación.

Test de laboratorio de rutina en pacientes asintomáticos¹³⁷

1. Test para confirmar la infección VIH. Realizar dos pruebas no simultáneas de ELISA o una de ELISA y otra de Western-Blot. Repetir cada 3-6 meses si el resultado es indeterminado.
2. Hemograma. Repetir cada 3-6 meses o con más frecuencia en caso de usar fármacos mielosupresores.
3. Perfil bioquímico y pruebas de función hepática. Repetir anualmente o con mayor frecuencia en caso de administrar fármacos hepato o nefrotóxicos.
4. Recuento y porcentaje de linfocitos CD4. Repetir cada 3-4 meses o en caso de tener que tomar decisiones de cambio de tratamiento o de iniciar profilaxis. Si el paciente tiene menos de 50 CD4/mm³ no se recomiendan determinaciones rutinarias salvo para monitorizar la respuesta al tratamiento antirretroviral.
5. Radiografía de tórax. Indicada si hay síntomas y signos de enfermedad pulmonar o para despistaje de tuberculosis si se detecta un Mantoux positivo. Se utiliza también para considerar profilaxis en pacientes con Mantoux negativo si se detectan lesiones antiguas tuberculosas.
6. VDRL o RPR. Se recomienda repetirlo anualmente debido a la alta frecuencia de coinfección. Más del 6% de los pacientes con infección VIH tienen test falsos positivos: los factores de riesgo para falsos positivos en los pacientes con infección VIH son el uso de drogas por vía parenteral, el

embarazo y la propia infección por VIH^{138,139,140}. Es rara la existencia de falsos negativos^{141,142,143}. Los resultados de las pruebas treponémicas y no treponémicas pueden ser interpretados de la manera habitual. Se recomienda punción lumbar en pacientes con sífilis precoz (menor de un año) cuando se acompaña de síntomas y signos neurológicos; cuando no se ha tratado con el régimen antibiótico estándar; si existe fallo terapéutico y cuando existen datos de sífilis latente. Son frecuentes las recidivas, incluso tras un régimen terapéutico adecuado, por lo que se recomienda seguimiento de los títulos de VDRL a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses. El recuento de CD4 no predice el riesgo de recidiva.

7. Prueba de la tuberculina (PPD). La CDC recomienda hacer test rutinarios con PPD (5 TU) y repetir cada año en pacientes con Mantoux negativo y riesgo de exposición. El criterio para un test positivo en un paciente con infección VIH es de 5 mm de induración¹⁴⁴; se considera anergia cuando no se observa induración con al menos dos de los test cutáneos reagínicos¹⁴⁵ (toxina del tétanos, *Candida albicans* y/o paperas), aunque no se recomienda su utilización rutinaria por que los resultados en los pacientes con infección VIH son poco consistentes¹⁴⁶. La frecuencia de anergia está directamente relacionada con el grado de inmunosupresión determinado por el recuento de CD4: por encima de 600 CD4/mm³ son anérgicos un 25%; por debajo de 200 CD4/mm³ la frecuencia es de un 75%.
8. Serología de hepatitis: El despistaje de la hepatitis B recomendado por las guías USPHS/IDSA es el antígeno de superficie (HbsAg) y el anticuerpo del core (antiHBc). La seroprevalencia de la hepatitis B es de 35-80% para homosexuales, 60-80% para UDVP, 60-80% en hemofílicos, 5-20% para heterosexuales promiscuos y 3-14% para la población general.

La coinfección del VIH y el virus de hepatitis C se asocia a un aumento de las concentraciones séricas de RNA del virus de hepatitis C y puede acelerar el curso de las complicaciones hepáticas asociadas a la hepatitis

C. Cuando existe alteración de las pruebas de función hepática se recomienda solicitar HbsAg y Ac VHC, y para detectar candidatos para vacunación de la hepatitis B, el AcHbs o AcHbc; la CDC recomienda serología postvacunación con AcHbs entre 1-6 meses después de la tercera dosis en pacientes con infección VIH para confirmar una respuesta antigénica.

9. Serología de CMV (IgG). La prevalencia de anticuerpos IgG antiCMV en los adultos varía del 40 al 100% en relación con las condiciones socioeconómicas¹⁴⁷. La infección por CMV es muy frecuente entre los pacientes con infección VIH llegando a alcanzar una prevalencia entre 70 - 100% en algunas zonas, aproximándose al 100% en el caso de homosexuales infectados por el VIH¹⁴⁸. Los Ac IgG CMV indican la existencia de una infección latente por CMV. La reactivación de la infección por CMV se puede detectar por cultivo del virus en sangre, semen y orina. Los pacientes con SIDA son virémicos habitualmente y la posibilidad de desarrollar enfermedad por CMV es de un 13% a los 6 meses si el paciente tiene un recuento <50 CD4, 3% si estaba entre 50-100 y 0% si tiene más de 100 CD4¹⁴⁹. En estos resultados se basan algunos autores para utilizar profilaxis primaria en pacientes con un recuento de CD4 <50 y una carga viral para CMV determinada¹⁵⁰. Se recomienda realizar serología para CMV con el fin de prevenir la exposición sexual y evitar transfusiones de sangre con anticuerpos CMV positivos a pacientes con serología negativa.
10. Serología de toxoplasma. Está indicado realizarla en todos los pacientes con el fin de identificar candidatos para iniciar profilaxis farmacológica, realizar diagnóstico diferencial de las complicaciones neurológicas y para tomar las medidas higiénicas de prevención adecuadas en caso de seronegatividad. La seroprevalencia en adultos en USA es 10-30% y la frecuencia de seroconversión es superior a 1% al año. Se recomienda repetir la determinación en seronegativos si el recuento de CD4<100/mm³ y

el paciente no toma profilaxis para PCP con cotrimoxazol o si el paciente tiene síntomas que sugieran encefalitis por toxoplasma. La técnica que se recomienda es la aglutinación para IgG; la IgM no es útil.

11. Citología vaginal. Repetir cada 6 meses si el recuento de CD4 es menor de 500 CD4. Si no es así se repite a los 6 meses y si es normal posteriormente cada año.
12. Niveles de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (opcional). Pacientes susceptibles son: hombres con ascendentes africanos, americanos, italianos, judíos sefarditas, árabes, habitantes de la India y el sudeste asiático; los que reciben fármacos oxidantes, especialmente primaquina y dapsona; o pacientes con síntomas que sugieran un déficit del enzima.

PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS.

La infección por VIH origina una inmunodepresión celular al causar una deplección crónica y progresiva del número de linfocitos CD4; la mayoría de las infecciones se produce cuando la inmunodepresión es grave^{151,152,153,154}. Sin embargo, la tuberculosis y la candidiasis pueden aparecer con cifras de $CD4 > 200/mm^3$, mientras que la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la toxoplasmosis cerebral se observan por debajo de 200 y 100 $CD4/mm^3$ respectivamente. Las infecciones por *Cryptococo*, MAI o CMV aparecen por debajo de 75-50 linfocitos $CD4/mm^3$ (ver Tabla 2). La mayoría de las infecciones se producen por reactivación de una infección latente adquirida anteriormente y se puede conocer qué infecciones ha tenido el paciente realizando el PPD y solicitando determinadas serologías^{154,155,156}. El riesgo de reactivación aparecerá, a excepción de la tuberculosis, cuando la inmunosupresión sea severa ($< 200 CD4/mm^3$), momento en que debe iniciarse la profilaxis primaria para evitar su aparición. Además, puesto que en estos pacientes persiste la

inmunosupresión celular, una vez que han presentado una infección aguda, la tasa de recidivas es muy alta, lo que obliga a un tratamiento de mantenimiento o profilaxis secundaria de por vida para evitar recaídas. En 1988 Fischl et al¹⁵⁷ demostraron que el uso de cotrimoxazol se asociaba con una reducción significativa de la frecuencia de PCP. Ese fue el inicio de la estrategia para la profilaxis primaria de las infecciones oportunistas más frecuentes y ha contribuido a mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH¹⁵⁸.

Actualmente, está investigándose la posibilidad de retirar la profilaxis en los enfermos que, con tratamientos antirretrovirales de alta eficacia, recuperan las cifras de CD4 por encima de 200/mm³ de forma mantenida (más de 3-6 meses) y con una carga viral baja^{159,160,161,162}.

En los primeros meses del tratamiento con inhibidores de las proteasas pueden diagnosticarse infecciones oportunistas por varias razones: 1) la mejoría inicial de la inmunidad daría lugar a una respuesta inflamatoria que paradójicamente favorecería la aparición de manifestaciones clínicas de las infecciones que se encuentran en estado de latencia^{163,164} y 2) la recuperación de los linfocitos CD4 naives, que protegen de infecciones oportunistas a partir del reconocimiento de antígenos que previamente habían perdido uno o varios clones de CD4 memoria, puede tardar varios meses¹⁶⁵. Sin embargo, la retirada de la profilaxis primaria será más segura que la secundaria ya que la recuperación de la capacidad de respuesta hacia una infección que ya se ha tenido es más compleja. Por tanto los CDC recomiendan que por ahora se mantengan todas las profilaxis.

Profilaxis recomendadas en los cuidados habituales.

1. **Pneumocystis carinii**: diversos estudios demostraron una mayor supervivencia con la profilaxis para pneumocystis carinii¹⁶⁶, tanto si se realizaba de forma primaria como secundaria.¹⁶⁷ Un metaanálisis de 35 estudios de profilaxis para PCP demostró que el cotrimoxazol era superior

como profilaxis a la dapsona y a la pentamidina en aerosol pero no había diferencias en la supervivencia entre los diferentes agentes¹⁶⁸. La profilaxis está indicada en pacientes con $CD4 < 200/mm^3$, neumonía por *Pneumocystis carinii* previa, candidiasis oral o fiebre de origen desconocido de más de dos semanas. El fármaco recomendado es el trimetoprima-sulfametoxazol (cotrimoxazol) y como alternativa la pentamidina en aerosol o la dapsona sólo o con pirimetamina o atovaquona. Posteriormente se demostró el beneficio del uso de cotrimoxazol para prevenir la toxoplasmosis cerebral y las infecciones respiratorias.

2. **Tuberculosis:** está indicada si el PPD es positivo (induración mayor o igual a 5mm), si existía un PPD positivo previo y no ha recibido profilaxis adecuada o si ha existido contacto con un caso activo (aunque tenga mantoux negativo) Fármaco recomendado: isoniacida durante 12 meses; alternativas: rifampicina (si hay resistencia o intolerancia a la isoniacida) o rifabutina, rifampicina más pirazinamida durante 2 meses.
3. **Toxoplasmosis cerebral:** se han publicado varios estudios^{169,170,171,172} que demuestran el beneficio de la profilaxis con respecto a los controles para prevenir los episodios de toxoplasmosis cerebral (<1% vs 3-12%). Está indicada si el recuento de $CD4$ es $< 100/mm^3$ y existe una IgG positiva para toxoplasma. Fármaco recomendado: cotrimoxazol; alternativas: dapsona+pirimetamina.
4. **M. avium complex:** indicada si el recuento de $CD4$ es menor de $50/mm^3$. Fármaco recomendado: claritromicina o azitromicina; alternativas, rifabutina o azitromicina + rifabutina.
5. **Varicela:** utilizar inmunoglobulina preferentemente dentro de las primeras 48 horas tras el contacto si no tiene historia previa de varicela o tiene una serología negativa.
6. **Vacuna antineumocócica.** discutida su indicación, recomendada en todos los pacientes con más de $200 CD4/mm^3$.

FACTORES PRONOSTICOS.

Marcadores de evolución en pacientes infectados por el VIH.

A pesar del patrón común de desarrollo de la infección VIH, la frecuencia de progresión hacia SIDA es muy diferente en los individuos infectados, ya que existen grandes variaciones individuales que modifican la evolución. Desde el inicio de la epidemia se estima que al menos un 50-70% de los infectados ha evolucionado a SIDA a los 7-10 años^{173,174,175}; sin embargo, hay pacientes que han evolucionado en menos de 6 meses y otros que tras 10-12 años permanecen estables y con una inmunidad relativamente preservada.

Los factores que influyen en la evolución a SIDA y las causas por las que algunos pacientes evolucionan a SIDA en menos de 2-3 años (progresadores rápidos), mientras que en otros este proceso dura más de 10 años, no se conocen con exactitud¹⁷⁶. Se han descrito varios factores que pueden influir:

1. Factores que dependen del propio paciente: la variabilidad genotípica y fenotípica de los correceptores de entrada del VIH-1 en la línea M monocitaria (CCR5) y T (CXCR4)^{177,178,179}, el grado de respuesta citotóxica¹⁸⁰, el grado de activación inmunitaria¹⁸¹ y el tipo de células infectadas (células vírgenes o memoria)¹⁸². Edad: los pacientes que al diagnóstico de SIDA tienen una edad menor de 50 años tienen una mejor supervivencia²²³. La actividad de riesgo: los que adquirieron la infección VIH por transfusiones muestran una peor supervivencia tras el diagnóstico de SIDA²²³.
2. Factores que dependen del propio virus: la carga viral¹⁸³, la presencia de virus defectivos¹⁸⁴ o el fenotipo sincitio (SI)¹⁸⁵.

El conocimiento de estos factores a través de una serie de marcadores virológicos, inmunológicos y clínicos permitirá conocer mejor el pronóstico de cada enfermo y el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas, orientando el

momento de iniciar terapia antirretroviral y de comenzar profilaxis primaria de determinadas infecciones.

A) Marcadores clínicos de progresión a SIDA

- *Primoinfección sintomática*: se ha demostrado que estos pacientes progresan más rápidamente hacia SIDA^{41,186}. Se ha visto que la intervención durante la primoinfección puede modificar la progresión de la enfermedad¹⁸⁷.
- *Muguet oral y leucoplasia oral vellosa*: la tasa de progresión a SIDA a los dos años de aparecer cualquiera de los dos procesos es del 40%^{188,189}.
- Síntomas *constitucionales*: son las manifestaciones más tardías e indican una progresión inminente a SIDA, desarrollándolo el 100% de los pacientes a los dos años^{188,189}.

Sin embargo, en contra de lo que se consideraba anteriormente, el herpes zóster y la linfadenopatía persistente tienen escaso poder predictivo^{188,189}.

B) Marcadores biológicos de progresión a SIDA

Estos marcadores reflejan de forma directa o indirecta la acción que ejerce el VIH sobre el sistema inmunológico del paciente y se han utilizado de forma independiente o en combinación para identificar el riesgo de progresión a SIDA.

1. Marcadores generales:

- *Anemia, leucopenia, linfopenia*: se ha observado que la infección VIH puede progresar a SIDA cuando aparece anemia^{190,191,192} (hemoglobina <12,5gr/dl, hematocrito <40%), leucopenia(<4000/mm³) o linfopenia^{193,194}(<1000/mm³)
- *VSG (velocidad de sedimentación globular)*: se ha observado progresión si la VSG es superior a 30mm/primer hora^{190,195}.
- *Triglicéridos*: Varios autores han demostrado el valor pronóstico que tienen los triglicéridos en la progresión a SIDA¹⁹⁶y en la supervivencia¹⁹⁷. Cifras de triglicéridos superiores a 200mg/dl en estadios precoces de la infección se ha relacionado unna mayor progresión a SIDA y muerte. La

hipertrigliceridemia es más frecuente en los pacientes con SIDA y se ha relacionado con cifras elevadas de citoquinas en suero^{198,199}.

- *Colesterol*: Se ha descrito hipocolesterolemia en pacientes con menos de 200 CD4/mm³ como un marcador de progresión de la infección.^{199,200} Los cambios en las lipoproteínas de los pacientes con infección VIH está relacionado con la elevación de algunas citoquinas como el α TNF, interferon α .
- *Albúmina*: La albúmina es un marcador biológico del estado nutricional. Se ha observado que independientemente del recuento de CD4 la supervivencia es menor en pacientes con una cifra de albúmina <3,5 gr/dl²⁰¹.
- *LDH*: Se ha considerado un factor pronóstico en la PCP. Algunos autores han demostrado el valor pronóstico de la LDH en la progresión de la infección VIH²⁰²
- *Test de la hipersensibilidad retardada*: La aparición de anergia cutánea (multitest negativo) es un factor de progresión y refleja la inmunodepresión celular del paciente²⁰³.

2. Marcadores inmunológicos:

- *Linfocitos CD4 (número, porcentaje y cociente CD4/CD8)*: la cifra de linfocitos CD4 en sangre periférica corresponde al 2% del total de linfocitos CD4, que se localizan principalmente en los órganos linfoides. Es la célula diana de la infección por VIH y refleja el efecto citopático que tiene el VIH sobre los linfocitos CD4. Estos marcadores tienen menor capacidad que la carga viral para predecir el curso de la infección en pacientes asintomáticos e indicarían fundamentalmente el estado inmunológico, la posibilidad de desarrollo y el tipo de infecciones oportunistas que pueden ocurrir^{152,153,204,205,206} (Tabla 2). Existe una buena relación entre el número absoluto y el porcentaje de linfocitos (Tabla 7) y entre la cifra absoluta de linfocitos y de CD4: los pacientes

con menos de 1500 linfocitos totales tienen menos de 500 linfocitos CD4 y los pacientes con más de 1500 linfocitos suelen tener más de 200 linfocitos CD4. Se ha observado que el porcentaje de CD4 tiene mayor valor pronóstico que el número absoluto y el cociente CD4/CD8¹⁹⁰. Existen una serie de limitaciones a la hora de interpretar el recuento de linfocitos totales y de CD4: la cifra es variable a distintas horas del día y en diferentes días, además existen determinadas situaciones que la alteran como el tabaquismo, los corticoides o el ejercicio intenso, que la disminuyen y la esplenectomía, que la aumenta^{188,206,207,208,209,210,211}. Todas estas alteraciones hacen preciso que la cifra de linfocitos CD4 se interprete con cautela y se repita 2-3 veces antes de tomar decisiones terapéuticas importantes. Se considera que existe inmunosupresión grave cuando el número de CD4 es menor de 200/mm³, su porcentaje es menor de 15% o el cociente CD4/CD8 es menor de 0,3%.

- ***b₂ microglobulina***: constituye la cadena ligera del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I. Está presente en la superficie de todas las células nucleadas, incluyendo linfocitos y macrófagos, y su incremento sérico refleja la activación de estas células. Se ha observado progresión de la infección en pacientes homosexuales cuando los niveles séricos son superiores a 5µg/ml^{190,212}. También aumenta en la insuficiencia renal, otras infecciones virales, enfermedades inmunológicas y procesos linfoproliferativos.
- ***Neopterina***: es un metabolito del trifosfato de guanosina. Es producida por los monocitos y los macrófagos estimulados por el interferón gamma producido por los linfocitos T activados. Se ha observado progresión de la infección en pacientes homosexuales con niveles plasmáticos mayores de 20 nmol/l²⁰³.

- *Receptores de la interleucina-2 en el suero*: reflejan la activación de los linfocitos T y/o monocitos y guardan correlación con la β_2 microglobulina y la neopterina.²⁰³
- *TNF- α* : el factor de necrosis tumoral α y sus receptores solubles (sTNF-55R y sTNF-75R) se encuentran elevados en los pacientes con SIDA pero su valor como factor pronóstico es discutido²⁰³.
- *Anticuerpos frente a las proteínas del core (p17,p24)*: desaparecen en estadios avanzados de la infección por lo que su ausencia es un marcador de progresión.
- *Otros*: se conoce que el *incremento de Ig A*^{195,213} *linfocitos CD8*, *títulos de anticuerpos frente al CMV* y *de interferón gamma* son marcadores de progresión.

3. Marcadores virológicos:

- *Antígeno p24*: la antigenemia sigue un curso bifásico en la infección VIH: se detecta en la infección aguda y en la fase de SIDA (<200 CD4/mm³) y no se detecta cuando un paciente tiene más de 500 CD4/mm³ ¹⁸⁸. Por tanto, su aparición en un paciente asintomático es un marcador de progresión^{212,214,215}. Actualmente se utiliza poco en la clínica diaria y se está sustituyendo por la viremia plasmática.
- *Carga viral*: la carga viral es el mejor factor independiente de progresión y por tanto, indicador pronóstico; cuanto mayor es la carga viral, mayor es el riesgo de progresión a SIDA y/o muerte^{216,217,218}. Coffin⁴⁶ describió la viremia plasmática como el "motor" que impone una velocidad de evolución a SIDA, por lo que su valor es determinante en el pronóstico, en la decisión de comienzo de tratamiento antirretroviral y en la monitorización del tratamiento^{217,219}. Existe una buena relación entre la carga viral y otros marcadores biológicos como la β_2 -microglobulina y la neopterina.

- Infección por cepas formadoras de sincitios: la aparición de cepas del virus formadoras de sincitios en cultivos de células MT (fenotipo SI) es un marcador de progresión rápida a SIDA^{185,188}.
- *Otros marcadores*: el genotipo del correceptor de entrada CCR5 puede utilizarse como marcador pronóstico. Así, los pacientes que presentan una delección de 32 pares de bases del correceptor CCR5 evolucionan más lentamente a SIDA²²⁰. Otro indicador serían los marcadores inmunofenotípicos de activación como CD8+CD38+: cuanto más elevados estén peor es el pronóstico²²¹.

Marcadores de mala evolución cuando se identifican durante la primoinfección o inmediatamente después de ésta²⁰³.

- Primoinfección sintomática, incluyendo erupción cutánea.
- Linfocitos CD4 relativamente bajos, que no se recuperan.
- Detección de antígeno p24 y retraso en la aparición de anticuerpos anti-p24.
- Retraso en la positivización de las pruebas de ELISA para anticuerpos.
- Detección de cepas resistentes o formadoras de sincitios (SI) desde el principio.
- Menos tropismo para los macrófagos.
- Virus que escapan a la acción de los anticuerpos neutralizantes.
- Viremia plasmática (RNA)>100.000 copias/ml o > 10.000 copias/ml de forma persistente (más de una determinación).

Marcadores de mala evolución cuando se identifican en un paciente asintomático o con síntomas menores²⁰³.

- Linfocitos CD4<300-500/mm³.
- Disminución rápida de los linfocitos CD4.
- Carga viral alta tras la primoinfección o en una medición aislada.
- Infección por cepas formadoras de sincitios (SI) con correceptor CXCR4.

- Homocigoto para los correceptores CCR5 y CCR2.
- Cualquiera de las manifestaciones incluídas en la categoría B (Tabla 8).
- Sin tratamiento antirretroviral.
- Sin profilaxis primaria para *Pneumocystis carinii*.

Factores relacionados con la supervivencia en pacientes adultos con SIDA.

Los factores que influyen en la supervivencia son:

1. *Linfocitos CD4*: la supervivencia media de los pacientes con infección VIH avanzada y CD4 menor de $50/\text{mm}^3$ es de 1.3-1.6 años; sin embargo, el 30% de éstos pueden sobrevivir 2 años y el 7%, 4 años.
2. *La profilaxis para PCP y toxoplasma con trimetopim-sulfametoxazol o cotrimoxazol* ha modificado la historia de las infecciones oportunistas observándose un mayor número de MAC, infección por CMV, infecciones fúngicas invasivas o caquexia asociada al VIH. Pero ello suele ocurrir con CD4 menor de $75/\text{mm}^3$. Además, la profilaxis primaria y secundaria para PCP es menos eficaz en estos estadios: en un estudio realizado con 476 pacientes, el 20% desarrollaron PCP y de ellos en el 76% ocurrió en pacientes con cifras de CD4 menores de 50 ²²².
3. *El proceso diagnóstico de SIDA*: El sarcoma de Kaposi, PCP, candidiasis esofágica y herpes simple, son eventos definitorios de SIDA que conceden un mejor pronóstico, sin embargo, el LNH como evento definitorio de SIDA muestra un peor pronóstico^{223,224}. Macrofit et al ²²⁴observaron que los pacientes diagnosticados de SIDA antes de 1987 mostraban un mayor riesgo de muerte en los primeros tres meses después del diagnóstico que los diagnosticados después de 1987.
4. *Infecciones oportunistas*: La mayoría de las infecciones oportunistas aumentan el riesgo de muerte independientemente del recuento de CD4. El mayor riesgo de muerte se asocia con el desarrollo de linfoma no Hodgkin,

LMP, MAC, enfermedad por CMV, toxoplasmosis²²⁵. El desarrollo de varias enfermedades a lo largo de la evolución no confiere un peor pronóstico²²³

5. *El estado nutricional*: la pérdida de peso se considera un factor de mal pronóstico y además se relaciona con un recuento inferior de CD4 y CD8^{201,226}. Algunos déficits de micronutrientes, como el selenio, se han relacionado con un alto riesgo de mortalidad²²⁷.
6. *El tratamiento antirretroviral*: la progresión hacia SIDA sin intervención es variable: aproximadamente un 40% de los individuos con CD4 menores de 200 desarrolla SIDA en 1 año; sólo el 16% sobreviven 3 años; sin embargo el 30% permanecen libres de SIDA y sobreviven más de 3 años. A partir de mediados de 1996 y sobre todo en 1997, la historia natural de la infección por VIH-1 ha cambiado de forma brusca y radical. Por primera vez en los 20 años de historia del SIDA y en los 10 años de tratamiento antirretroviral y de profilaxis de las infecciones oportunistas, la mortalidad ha experimentado un descenso claro y evidente. La introducción de nuevos inhibidores de la transcriptasa inversa (D4T, 3TC) y sobre todo de los inhibidores de las proteasas se ha asociado con importante reducción de los fallecimientos asociados al SIDA, del consumo de recursos hospitalarios, y disminución también de la incidencia de algunas infecciones oportunistas como la enfermedad por Citomegalovirus o la infección diseminada por *Mycobacterium avium* complex, de la leucoencefalopatía multifocal progresiva y de las neoplasias asociadas al SIDA como el sarcoma de Kaposi o los linfomas. Las nuevas estrategias de tratamiento, con su inicio a partir de la infección aguda o al menos en fases más precoces, y la utilización de combinaciones triples han hecho posibles estos cambios. Con estas nuevas pautas -al menos en pacientes no tratados- se consigue reducir la carga viral por debajo de 20-80 copias/ml en más del 50-80% de los pacientes y mantener este efecto durante periodos superiores a un

año^{228,229}. Esta respuesta periférica traduce una reducción más importante y sostenida de la carga viral en el tejido linfático²³⁰.

El futuro impacto demográfico de la mortalidad asociada a SIDA va a depender en gran medida de la eficacia y el acceso a nuevas pautas terapéuticas. Pero de momento, la gran prevalencia de la infección y el número creciente de pacientes con SIDA que permanecen vivos actualmente, no va a reducir a corto plazo el impacto social y económico que ha causado esta enfermedad. Por todo ello, la prevención primaria del VIH sigue siendo la forma más eficiente de disminuir los efectos de la epidemia a medio y largo plazo.

Capítulo 2

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Estudiar las variaciones en las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con infección VIH asistidos en el Hospital Universitario de Canarias en los doce primeros años de la epidemia de SIDA (desde 1985 hasta 1997).
2. Valorar los distintos factores que influyen en la progresión de la infección y en la mortalidad de estos pacientes.

Capítulo 3
PACIENTES Y METODO

Hemos realizado un estudio retrospectivo de todos los pacientes adultos, mayores de 14 años, con infección VIH que han sido controlados en el servicio de Medicina Interna en el Hospital Universitario de Canarias desde Octubre de 1985 (fecha en la que se valoró el primer paciente con infección VIH) hasta el 31 de Diciembre de 1997. Se procedió a la revisión de las historias clínicas.

El listado de pacientes se obtuvo de los registros de pacientes de la consulta externa de Medicina Interna, del Servicio de Admisiones, del Servicio de Farmacia, del Servicio de Microbiología y de los registros de necropsias en Anatomía Patológica.

Los datos se extrajeron de las historias clínicas del Archivo Central de nuestro hospital.

RECOGIDA DE DATOS

Se revisaron las historias clínicas obteniendo los siguientes datos:

A) EN EL PRIMER CONTACTO DEL PACIENTE CON EL HOSPITAL:

- **Fecha de inicio del seguimiento en nuestro hospital.** Se definieron tres épocas en la historia de la infección VIH en nuestro hospital en relación al tratamiento antirretroviral:
 1. *Epoca 85-89:* abarca desde al año 1985, fecha en la que se valoró el primer paciente con infección VIH en nuestro hospital, hasta el año

1989. Este periodo estaba caracterizado por el inicio del tratamiento con zidovudina en el año 1988 y el inicio de la profilaxis primaria para *Pneumocystis carinii* con pentamidina en el año 1989.

2. *Epoca 90-95*: abarca desde el año 1990 hasta el año 1995, época de generalización del uso del tratamiento antirretroviral en monoterapia (AZT sólo o inicio con AZT y posteriormente se cambiaba a DDI o DDC). A partir de 1994 comienza a generalizarse el uso de terapia combinada administrada de forma secuencial (o también denominada terapia aditiva, se iniciaba con AZT y posteriormente se añadía DDI o DDC). Generalización del uso de fármacos como profilaxis primaria y secundaria de la neumonía por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis cerebral .
3. *Epoca 96-97*: abarca desde el año 1996 al año 1997, época de generalización del uso de tratamiento combinado como terapia de inicio (a partir de marzo de 1996) y el inicio del uso de inhibidores de las proteasas (noviembre de 1996). A partir de Abril de 1997 comienzan a usarse, en nuestro hospital, combinaciones de alta eficacia con inhibidores de las proteasas como terapia de inicio.

- **Fecha de nacimiento.**
- **Sexo.**
- **Actividad de riesgo:** se definieron cuatro grupos de actividad de riesgo:
 1. UDVP (usuarios de drogas por vía parenteral)
 2. Homosexual
 3. Pareja heterosexual de un paciente con infección VIH o contacto heterosexual de riesgo.
 4. Por transfusión de hemoderivados.
 5. Desconocida: no se pudo identificar su actividad de riesgo.
- **Fecha en la que se detectan por primera vez la existencia de anticuerpos VI:** este dato se obtenía por la información que daba el

paciente o bien por informes donde constaba la fecha de la primera detección de anticuerpos frente a la infección VIH.

- **Municipio de residencia** de los pacientes en el momento de iniciar seguimiento en nuestro hospital.
- **Personas, centros o instituciones que remiten los pacientes a nuestro hospital.**
- **Servicios de nuestro hospital al que acudían para consultar por primera vez**
 1. Consulta externa de Medicina Interna.
 2. Servicio de Urgencias.
 3. Unidad hospitalaria de drogodependencias (UHTD)
 4. Otros Servicios hospitalarios.

ESTADO CLÍNICO-INMUNOLÓGICO EN EL MOMENTO DE INICIAR EL SEGUIMIENTO.

- **Última cifra de linfocitos CD4 antes de iniciar seguimiento en nuestro centro:** este dato se obtenía de los informes que aportaba el paciente cuando consultaba por primera vez.
- **Estadio clínico:** para analizar este dato se utilizó en todos los pacientes el mismo criterio de clasificación, que corresponde a la emitida por el Centro de Control de las Enfermedades (CDC) en 1993. (ver Tabla 7 de la introducción, pag. 45)
- **Enfermedades relacionadas con la infección VIH:** se recogieron todas las enfermedades relacionadas con la infección VIH que había presentado cada paciente antes de iniciar seguimiento en nuestro hospital.
- **Controles previos** en otro/s centro/s antes de acudir a nuestro Hospital.
- **Uso de fármacos para profilaxis de infecciones oportunistas.**

- **Tratamiento antirretroviral previo**: Tratamiento antirretroviral recibido antes de iniciar el seguimiento en nuestro hospital.

B) SEGUIMIENTO.

- **Tiempo de seguimiento** definido como el tiempo entre la fecha de inicio de seguimiento en nuestro hospital y la última fecha en la que fue valorado el paciente en nuestro hospital.
- **Diagnóstico de SIDA, enfermedad definitiva de SIDA y fecha de la misma**. Con el fin de unificar criterios, en el diagnóstico de SIDA se utilizó en todos los pacientes la clasificación publicada por los centros para el Control de las Enfermedades de Atlanta en 1993, independientemente del año de diagnóstico de SIDA (ver Tabla 9 de la introducción, pag. 46-47).
- **Tiempo libre de SIDA**: este tiempo se calculó desde la fecha de diagnóstico de la infección VIH y la fecha de diagnóstico de SIDA. Además se analizó utilizando el tiempo desde la fecha de inicio del seguimiento en nuestro centro y la fecha de diagnóstico de SIDA.
- **Síntomas B**: recogimos de las historias clínicas los procesos clasificados como síntomas B por el CDC en 1993 (ver Tabla 8 de la introducción, pag. 46). En la mayoría no se pudo concretar la fecha de aparición de los mismos por falta de datos en las historias clínicas.
- **Infecciones oportunistas y neoplasias relacionadas con la infección VIH**. Se obtuvieron datos sobre las enfermedades que fueron diagnosticadas durante el seguimiento incluidas dentro de la categoría C de la clasificación del CDC en 1993, con la fecha correspondiente del diagnóstico.
- **Recuento de CD4, porcentaje de CD4 (%CD4), recuento de CD8, porcentaje de CD8 (%CD8), cociente CD4/CD8, linfocitos totales**: en cada paciente se recogieron las poblaciones linfocitarias cada 4 meses desde que comenzaron el seguimiento (tres veces al año), con la salvedad

que en los primeros años, hasta que comenzó a realizarse las poblaciones linfocitarias en nuestro hospital el 18 de Enero de 1991, las determinaciones no se realizaban de forma sistemática cada 3-4 meses, obteniéndose los resultados de muestras de sangre enviadas al Hospital Nuestra Señora de la Candelaria o a Majadahonda en Madrid.

Para el análisis del recuento de CD4, se definieron tres grupos: menos de 200 CD4/mm³, entre 200-500 CD4/mm³ y más de 500 CD4/mm³.

- **Tratamiento antirretroviral.** Se recogió toda la historia de fármacos que había recibido cada paciente durante nuestro seguimiento. El tratamiento antirretroviral se clasificó en los siguientes grupos:
 1. *Ninguno:*
 2. *Monoterapia:* dentro de este grupo se incluye tratamiento aislado con un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos: AZT, DDI o DDC.
 3. *Terapia combinada:* se definió como el uso de forma aditiva o simultánea de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs). También incluimos en este grupo el uso de más de dos NRTIs o de 1 NRTI más un inhibidor de las proteasas.
 - AZT+DDC
 - AZT+DDI
 - AZT+3TC
 - D4T+3TC
 - D4T+DDI
 - AZT+Ritonavir
 - DDI+Saquinavir
 - DDC+DDI
 - 3TC+Indinavir
 - AZT+3TC+DDC

4. *Tratamiento de alta eficacia o HAART*: este grupo se definió, de acuerdo con la guía del Instituto Nacional de la Salud de EEUU de 1997, como dos o más inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos con uno o dos inhibidores de las proteasas como indinavir, saquinavir o ritonavir.

- AZT+3TC+Indinavir
- D4T+3TC+Indinavir
- D4T+3TC+Ritonavir
- D4T+3TC+Saquinavir
- AZT+3TC+Ritonavir
- D4T+DDI+Indinavir
- AZT+3TC+Saquinavir
- AZT+DDI+Indinavir
- AZT+DDC+Saquinavir
- AZT+DDI+Saquinavir
- AZT+DDI+Ritonavir
- AZT+DDC+Indinavir
- AZT+DDC+3TC+IP
- D4T+3TC+Ritonavir+Saquinavir
- D4T+DDI+Ritonavir+Saquinavir
- AZT+DDC+Ritonavir+Saquinavir.

Para el análisis del tratamiento antirretroviral asignamos a cada paciente el tratamiento con mayor eficacia que habían llegado a tomar, es decir, si un paciente sólo llegó a recibir durante el seguimiento monoterapia a ese paciente se le asignaba como tratamiento monoterapia, pero si había llegado a recibir tratamiento de alta eficacia, aunque hubiera recibido otra/s modalidad/es de tratamiento previamente, a este paciente se le asignó como modalidad de tratamiento recibido la terapia de alta eficacia.

También recogimos las causas que motivaron el cambio del tratamiento: definimos *deterioro inmunológico* al descenso progresivo del recuento de CD4 en tres determinaciones seguidas.

- **Gastos económicos y en unidades de fármacos antirretrovirales.** De los registros del Servicio de Farmacia de nuestro hospital se obtuvieron los datos sobre los gastos en unidades y económicos en cada uno de los años estudiados.
- **Números de ingresos** en cada paciente, estancia en días de cada uno de los ingresos.
- **Carga viral.** Las primeras determinaciones de carga viral se realizaron en nuestro hospital en Noviembre de 1996. Se recogieron todas las cargas virales que se habían realizado a cada paciente desde esa época hasta Diciembre de 1997, así como el tratamiento antirretroviral que recibía cuando se les extraía la muestra para cada determinación de la carga viral.
- **Hemograma y perfil bioquímico:** se obtuvieron datos en el momento de iniciar el seguimiento de los resultados de VSG, leucocitos totales, hemoglobina, plaquetas, GOT, GPT, GGT, LDH, albúmina, bilirrubina, colesterol y triglicéridos.
- **Serologías:**
 1. Se analizaron los resultados de las determinaciones realizadas a lo largo del seguimiento de la serología luética (VDRL y FTA) y los casos de neurosífilis.
 2. Serología de toxoplasma: se recogieron las determinaciones de IgG para toxoplasma realizadas en cada paciente a lo largo del seguimiento.
 3. Serología de citomegalovirus: se recogieron las determinaciones de IgG frente a citomegalovirus realizadas en cada paciente a lo largo del seguimiento.
 4. Serología del virus de hepatitis B: en los pacientes en que se había realizado, se obtuvieron datos de los resultados del anticuerpo anticore

de la hepatitis B (HbcAc), antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg) y antígeno e de la hepatitis B (HbeAg). Se recogieron, en los que fue posible, varias determinaciones a lo largo del seguimiento con las fechas de realización de las mismas.

5. Serología del virus de hepatitis C: en los pacientes en los que se había realizado se recogió el resultado del anticuerpo para el virus de la hepatitis C (AcVHC). Cuando fue posible se recogieron varias determinaciones con la fecha de la mismas.

- **Profilaxis primaria**. Valoramos en cada paciente el uso de fármacos para profilaxis primaria de las infecciones oportunistas: isoniacida para prevención de tuberculosis, pentamidina, cotrimoxazol y dapsona pirimetamina para prevención de la neumonía por *Pneumocystis carinii* y toxoplasmosis cerebral. Obtuvimos información respecto a la fecha de inicio de la profilaxis, la toma correcta o no de los fármacos, la duración de la profilaxis. No se analizaron los fármacos utilizados para profilaxis secundaria porque no quedaba bien reflejado este dato en las historias clínicas en muchas ocasiones.
 - Se definió profilaxis correcta con isoniaciada a la toma de 300 mg/día de isoniacida durante 9-12 meses continuos.
 - Se definió profilaxis correcta con cotrimoxazol a la toma de 1 comprimido de cotrimoxazol (800/160) 3 veces a la semana desde que se indicó su prescripción hasta la fecha de finalización del seguimiento.
 - Se definió profilaxis correcta con pentamidina a la administración de un aerosol con 300 mg de pentamidina cada mes desde que se indicó su prescripción hasta la fecha de finalización del seguimiento.
- **Seguimiento ambulatorio continuado**: se consideró un seguimiento, por consulta externa, continuado si habían acudido a controles al menos 3 veces al año. Eliminamos del análisis de este dato los pacientes que

habían fallecido en un periodo menor o igual a un año después de iniciar el seguimiento en nuestro centro.

- **Fallecimientos, fecha del mismo y número de necropsias.**
- **Fecha última de seguimiento:** los pacientes que se habían perdido del seguimiento y no se conocía la causa se intentaron localizar por teléfono. En aquellos casos que no se consiguió se intentó conocer su situación de diagnóstico de SIDA y de vivo o muerto a través de los registros de Plan Nacional y Regional de SIDA, a través de los cuales pudimos obtener datos de aquellos pacientes que ya habían sido declarados SIDA y conocer si habían fallecido en otras provincias después de haber sido controlados en nuestro hospital.

METODOS ESTADISTICOS.

A) ESTUDIO DESCRIPTIVO.

La matriz de datos se introdujo en el programa estadístico SPSS para windows 8.0. Se realizó un estudio descriptivo de las variables independientes.

RELACION ENTRE VARIABLES.

Para estudiar la existencia de asociaciones entre variables categóricas se utilizó la prueba de χ^2 , aplicando la corrección de continuidad de Yates cuando la tabla de contingencia era de 2x2, y la prueba exacta de Fisher si alguna de las frecuencias esperadas era menor de 5.

Para analizar la existencia de significación en las diferencias entre las medias (variables cuantitativas) se utiliza la prueba *t de Student* y el análisis de la *varianza* cuando se trataba de más de dos grupos. Tras el análisis de la varianza la prueba post-hoc realizada para conocer qué medias eran diferentes entre sí fue el análisis de Student-Newman-Keuls.

En caso de demostrarse una distribución no normal de algunos de los parámetros se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Para estudiar la significación de las diferencias entre las medias en variables repetidas (con varias determinaciones a lo largo del tiempo) se utilizó el análisis de varianza de dos vías para determinaciones repetidas.

B) ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA: ESTUDIO DE FACTORES PRONOSTICOS: ANÁLISIS UNIVARIADO Y MULTIVARIADO.

Se realizó el análisis de supervivencia según el método de Kaplan-Meier. El análisis univariado de factores pronósticos se realizó con la prueba de Mantel-Haenszel o prueba de logrank y el test de Breslow. Para realizar el análisis multivariado se utilizó el modelo de regresión con covariantes de riesgos proporcionales de Cox.

Capítulo 4

RESULTADOS

Estudiamos 626 pacientes adultos con infección VIH que han sido vistos en el área de hospitalización o en consulta externa del Hospital Universitario de Canarias desde Octubre de 1985 hasta el 31 de Diciembre de 1997.

ESTUDIO DESCRIPTIVO

INICIO DEL SEGUIMIENTO:

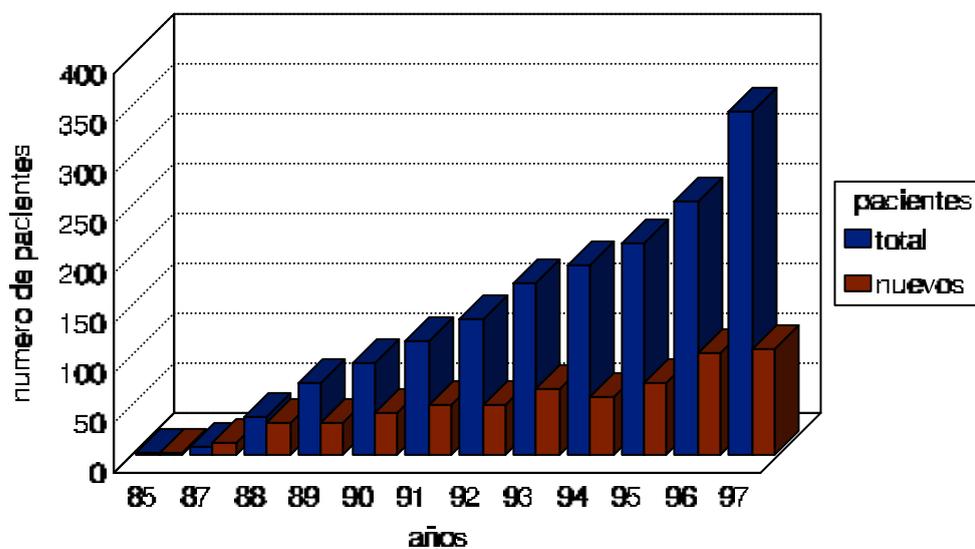
Aspectos generales:

- La distribución de los pacientes por lugar de residencia se muestra en la siguiente tabla. Reflejamos el número de pacientes total, antes y después de la sectorización de la asistencia de nuestro centro en 1994.

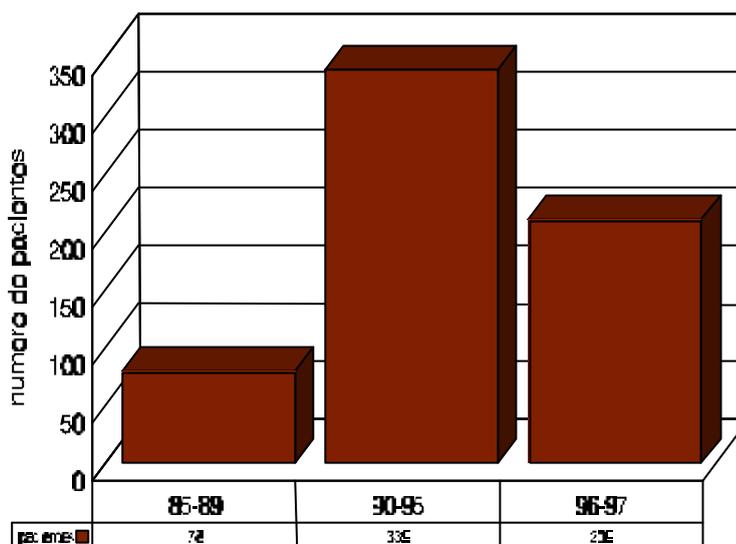
	<i>Total</i>	<i>1985-1993</i>	<i>1994-1997</i>
Zona Norte	277	112	165
Zona Sur	266	127	139
<i>Municipios</i>			
Adeje	10	3	7
Arico	1		1
Arona	11	2	9
Candelaria	6	2	4
Garachico	1		1
Granadilla de Abona	15	4	11
Guía de Isora	2	2	
Güímar	4	2	2
Icod de los Vinos	3		3
La Laguna	144	63	81
La Matanza de Acentejo	1		1
La Orotava	24	12	12
Puerto de la Cruz	48	17	31

Los Realejos	17	7	10
El Rosario	10	4	6
San Juan de la Rambla	1		1
<i>Santa Cruz de Tenerife</i>	206	110	96
Santa Ursula	3		3
Santiago del Teide	3	1	2
El Sauzal	5	1	4
Los Silos	1	1	
Tacoronte	18	5	13
El Tanque	1		1
Tegueste	2	2	
La Victoria de Acentejo	6	1	5
<i>Otras islas</i>			
La Palma	14	8	6
Otras	5	2	3

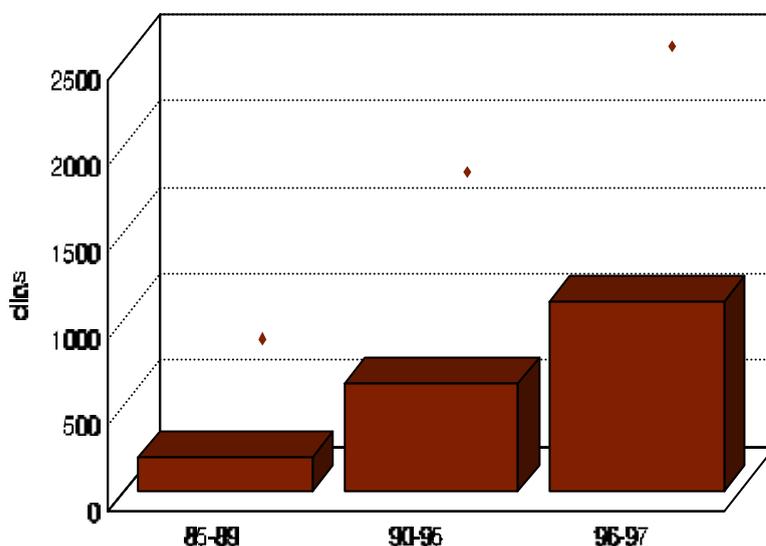
- Año de inicio del seguimiento:** a continuación se muestra el número de pacientes valorados por primera vez cada año en nuestro centro y el número total de pacientes controlados cada año. Aproximadamente el 50% de los pacientes (339) han sido vistos por primera vez desde el año 1994 en adelante.



Si los distribuimos por épocas, observamos que en la época 85-89 iniciaron el seguimiento en nuestro centro 78 pacientes (12,5%), en la época 90-95, 339 pacientes (54,2%) y en la época 96-97, 209 pacientes (33,4%).



- **Tiempo desde el diagnóstico de infección VIH hasta la fecha de inicio del seguimiento en nuestro hospital (tiempo VIH-inicio):** el tiempo medio que tardaron los pacientes en acudir a nuestro hospital fue 740,51 días (2,02 años; rango:0 - 4939 días).
 1. Tiempo VIH-inicio y años/épocas: los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 tardaron menos tiempo desde el diagnóstico de la infección VIH en acudir a nuestro centro: el tiempo que tardaron en acudir a nuestro centro los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 fue $196,4 \pm 426,9$ días, los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 fue $630 \pm 960,9$ días y los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 fue $1101,2 \pm 1214,6$ días ($p < 0,001$).



2. Tiempo VIH-inicio y actividad de riesgo: los UDVP tardaron más tiempo en acudir a nuestro centro que los heterosexuales. El tiempo medio que tardaron en acudir los UDVP a nuestro centro desde el diagnóstico de la infección VIH fue $957,49 \pm 1138,4$ días, los que adquirieron la infección tras transfusiones $690,75 \pm 533,4$ días, los homosexuales $639,70 \pm 987,4$ días y los heterosexuales $371,70 \pm 734,8$ días ($p < 0,001$).

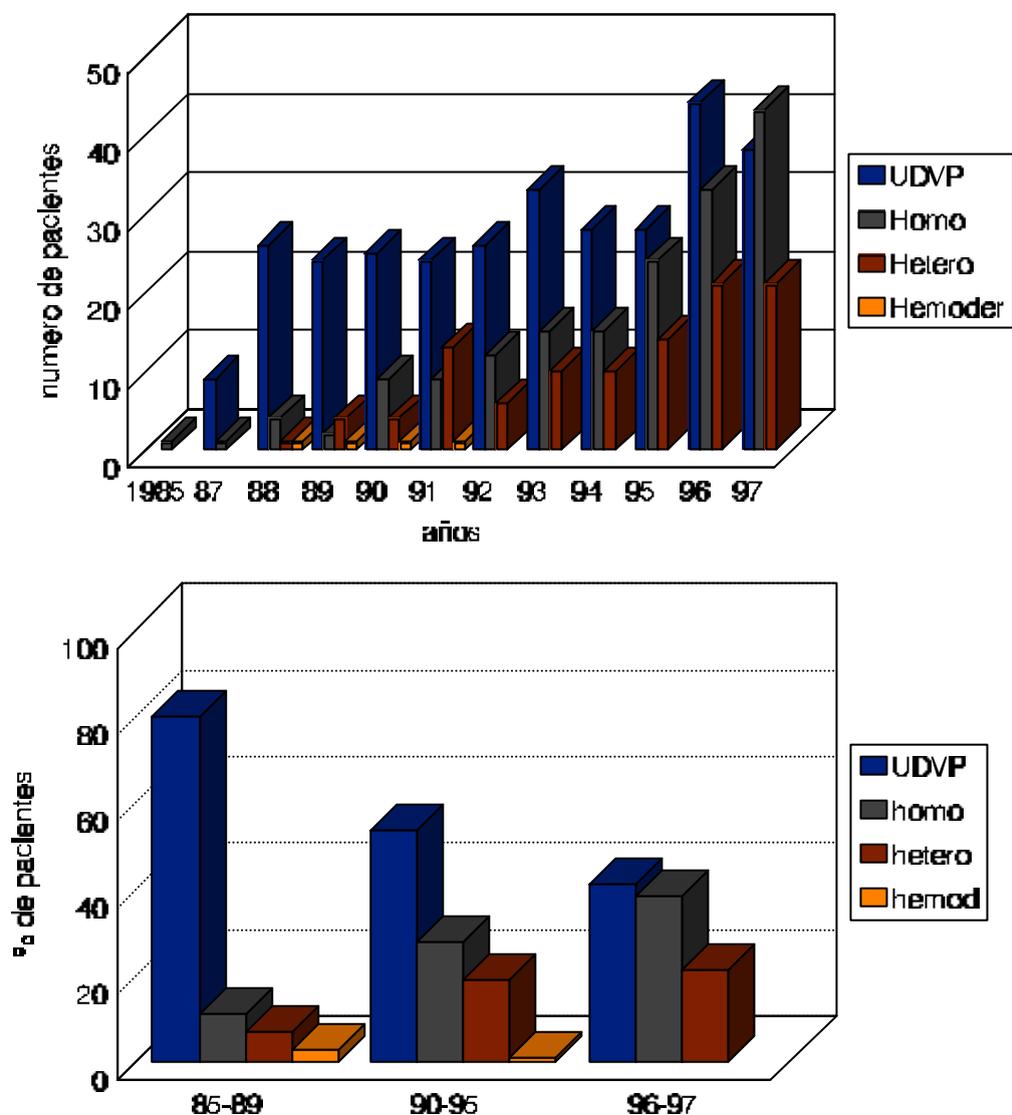
Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el tiempo que tardaban en acudir a nuestro centro los distintos grupos de actividad de riesgo ($p=0,468$). Entre los pacientes que iniciaron seguimiento en la época 90-95, los que adquirieron la infección VIH por transfusiones tardaron más tiempo en acudir a nuestro centro: los pacientes que adquirieron la infección VIH por transfusiones tardaron $924 \pm 435,5$ días, los UDVP $868,3 \pm 1061,4$ días, los homosexuales $421,67 \pm 749,6$ días y los heterosexuales $330 \pm 758,2$ días ($p < 0,001$). Entre los pacientes que iniciaron seguimiento en la época 96-97, los UDVP tardaron más tiempo en acudir a nuestro centro: el tiempo que tardaron los UDVP fue $1649,4$

$\pm 1273,7$ días, los homosexuales $928,3 \pm 1167,3$ días y los heterosexuales $462,9 \pm 740,6$ días ($p < 0,001$).

- **Épocas:** se distribuyeron los años de inicio en tres épocas, como se describe en la sección de pacientes y método.

1. Épocas y actividad de riesgo: de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89, el 79,7% eran UDVP, el 10,8% eran homosexuales, el 6,8% heterosexuales y el 2,7% adquirieron la infección por transfusiones. En la época 90-95 el 53,4 % eran UDVP, 27,4% homosexuales, 18,6% heterosexuales y el 0,7% adquirieron la infección por transfusiones. En la época 96-97 el 41% eran UDVP, 38% homosexuales, 21% heterosexuales y ninguno adquirió la infección por transfusiones ($p < 0,001$).

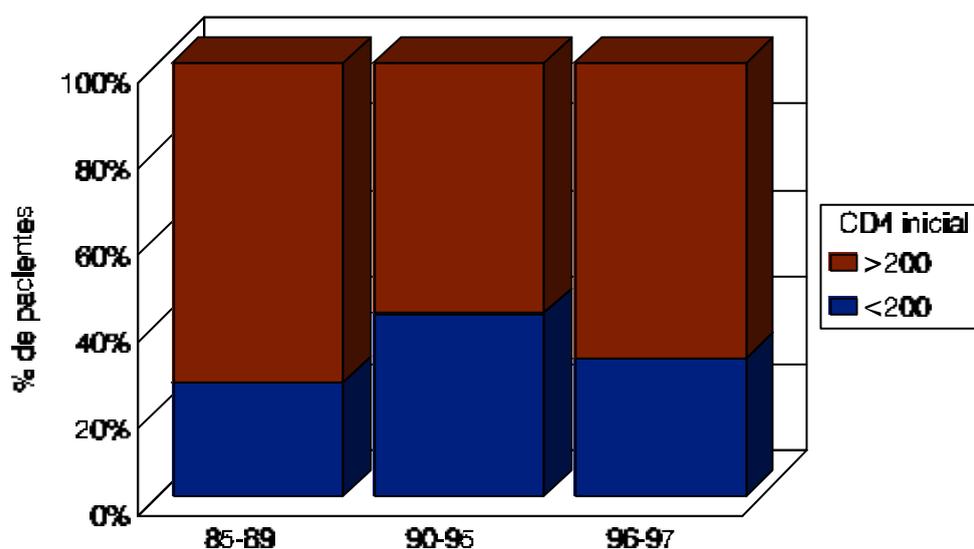
En todos los años y las épocas predominan los usuarios de drogas por vía parenteral, aunque en los últimos años el porcentaje de UDVP ha descendido. La transmisión por vía sexual comienza a predominar sobre los UDVP a partir del año 1995, sobre todo entre los homosexuales (10,8% en la época 85-89, 27,4% en la época 90-95 y 38% en la época 96-97), aunque el mayor aumento en las diferentes épocas se observa entre los heterosexuales (6,8% en la época 85-89, 18,6% en la época 90-95, 21% en la época 96-97). El 2,7% de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 había adquirido la infección por transfusión de hemoderivados y un 0,7% en la época 90-95 (en los años 1990-1991). Desde el año 1992 ningún paciente con esta actividad de riesgo ha iniciado el control en nuestro hospital ($p < 0,001$).



- 2 Épocas y sexo: en la época 85-89, el 75,6% de los pacientes que iniciaron el seguimiento eran hombres y el 24,4% mujeres; en la época 90-95 el 79,4% eran hombres y el 20,6% mujeres; en la época 96-97 el 80,4% eran hombres y el 19,6% mujeres. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas épocas ($p=0,676$).
- 3 Épocas y CD4 iniciales: los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 tenían un recuento de CD4 inicial superior al de los que

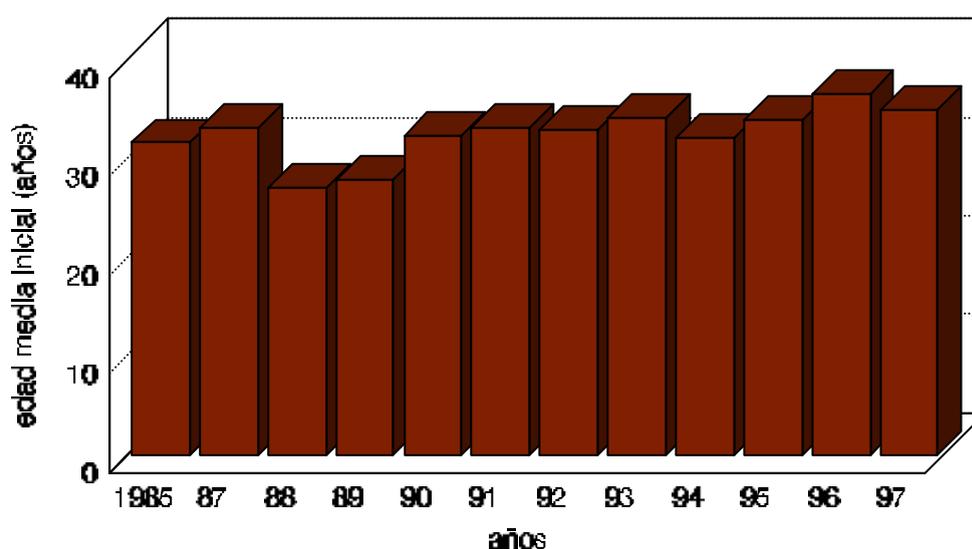
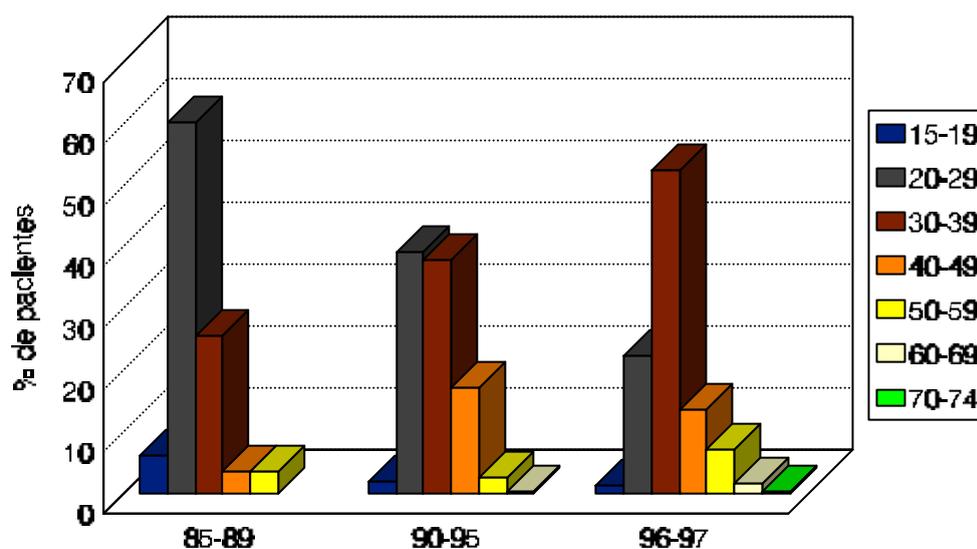
iniciaron el seguimiento en la época 90-95. el recuento medio inicial de CD4 de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 fue $531,4 \pm 451,3$ células/mm³; (mediana 446 células); de los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 fue $396,5 \pm 388,3$ células (mediana 312 células) y de los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 fue $486,1 \pm 443,4$ células (mediana: 410 células) ($p=0,011$).

Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 un 26,2% iniciaron controles con un recuento de CD4 menor de 200 células y el 73,8% tenían más de 200 células; entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 un 42,1% iniciaron los controles con un recuento de CD4 menor de 200 células y un 57,9% tenían más de 200 células; entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 un 31,7% iniciaron los controles con un recuento de CD4 menor de 200 células y un 68,3% tenían más de 200 células ($p=0,009$).



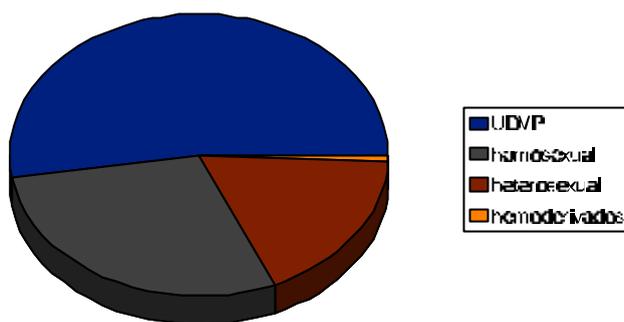
- 4 Épocas y SIDA: entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 el 46,2% (36) cumplieron criterios de SIDA en algún momento de su evolución, (porcentaje medio anual de casos de SIDA de la época 85-89: 9,2%); de los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 el 51,6% (175) cumplieron criterios de SIDA (porcentaje medio anual de casos de SIDA en la época 90-95: 8,6%) y de los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 un 27,3% (57) cumplieron criterios de SIDA (porcentaje medio anual de casos de SIDA en la época 96-97: 13,6%) ($p < 0,001$).
- 5 Épocas y fallecimientos: entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 falleció un 44,9% (35 pacientes) (porcentaje medio anual de fallecimientos en la época 85-89: 8,9%), de los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 falleció un 34,8% (118 pacientes) (porcentaje medio anual de fallecimientos en la época 90-95: 5,8%) y de los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 falleció un 11,6% (20 pacientes) (porcentaje medio anual de fallecimientos en la época 96-97: 4,8%).
- **Edad**: la edad media al inicio del seguimiento fue $33,5 \pm 8,84$ años (rango:16,68-70,32).
- Edad y épocas/años: cuando distribuimos la población estudiada en grupos de edad por años y épocas, observamos un incremento progresivo de la edad con la que los pacientes inician el seguimiento en nuestro centro. Los pacientes que iniciaron el seguimiento en los años 1988-1989 tenían una edad media menor que los pacientes que iniciaron el seguimiento en los años 1995-1996-1997 ($p < 0,001$). La mayoría de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 (60,25%) tenía una edad comprendida entre 20-29 años, el 25,6% entre 30-39 años y el 7,6% tenía más de 40 años; en la época 90-95 el 39,2% tenía entre 20-29 años, el 38,05% entre

30-39 años y el 20,63% tenía más de 40 años. En la época 96-97 los pacientes que valoramos tenían mayor edad: el 22,4 % entre 20-29, el 52,6% entre 30-39 años, el 13,8% entre 40-49 años y el 9,5% tenía una edad superior a 50 años ($p < 0,001$).

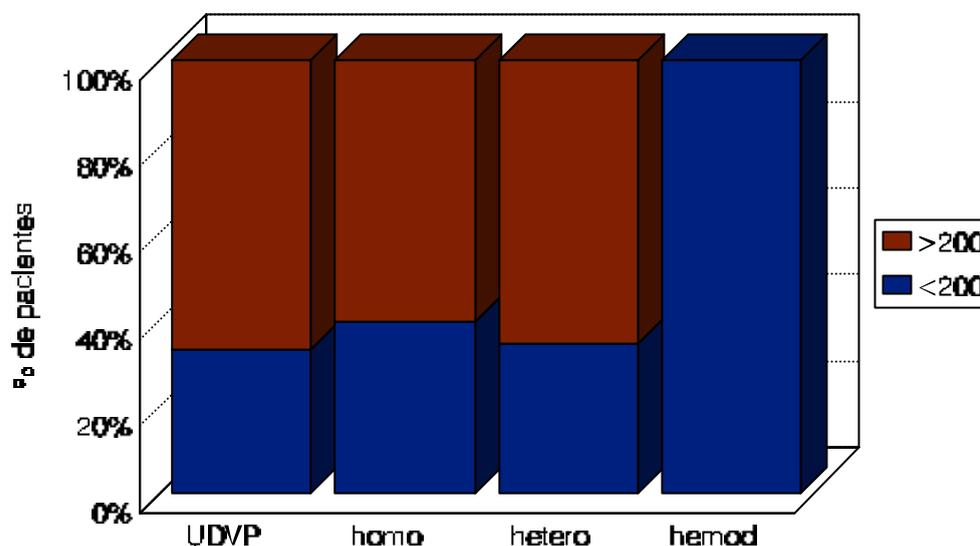


- **Actividad de riesgo:** pudo analizarse en 581 casos (92,8%): en 45 (7,18%) no consta la actividad de riesgo en las historias clínicas. En cuanto a la

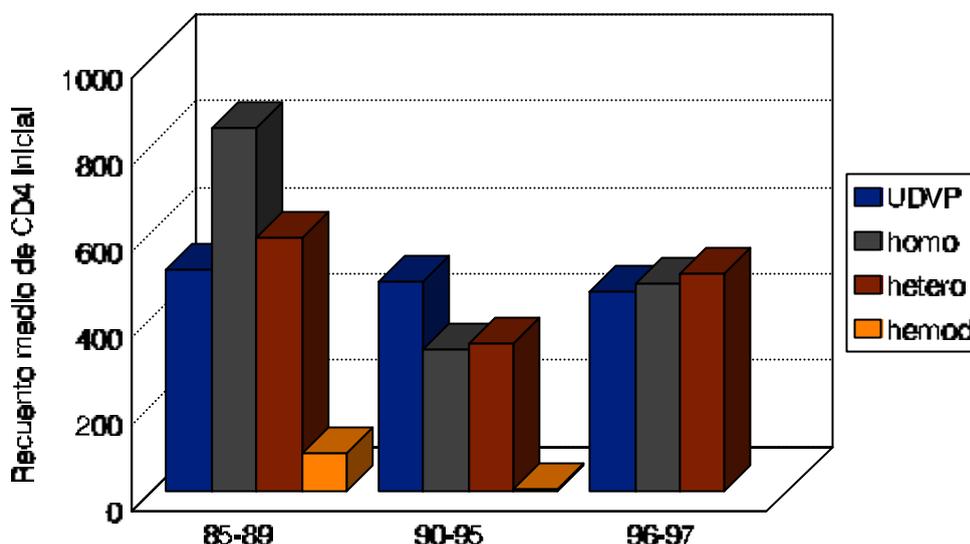
actividad de riesgo para infección VIH un 52,5% eran usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), el 28,9% eran homosexuales, en 17,9% el riesgo era heterosexual y un 0,7% por transfusión de hemoderivados.



1. Actividad de riesgo y CD4 iniciales: los pacientes que adquirieron la infección VIH por transfusión de hemoderivados iniciaron el seguimiento con un mayor grado de inmunosupresión que el resto de los grupos: el recuento medio de CD4 con el que iniciaron el seguimiento los UDVP fue $483,4 \pm 458,2$ células, el de los homosexuales fue $420,3 \pm 361,4$ células, el de los heterosexuales fue $420,1 \pm 390,2$ células y el de los que adquirieron la infección por transfusión de hemoderivados fue $87,6 \pm 43,8$ células ($p=0,079$). El 66,9% de los UDVP, el 60,6% de los homosexuales y el 65,7% de los heterosexuales tenían un recuento inicial de CD4 mayor de $200/\text{mm}^3$. Todos los que adquirieron la infección por transfusión de hemoderivados iniciaron seguimiento con un recuento de CD4 menor de $200/\text{mm}^3$ ($p=0,028$).



Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89, los homosexuales tenían un recuento inicial medio de CD4 superior al del resto de los grupos: los homosexuales tenían un recuento medio inicial de CD4 de $840,3 \pm 664,3$ células, los heterosexuales de $587,2 \pm 335,5$ células, los UDVP de $513,4 \pm 438,7$ células y los que adquirieron la infección por transfusiones de $91,5 \pm 125,1$ células. Entre los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 los UDVP tenían el mayor recuento inicial de CD4: los UDVP tenían un recuento medio de CD4 inicial de $484,6 \pm 446$ células, los heterosexuales de $341,7 \pm 311,8$ células, los homosexuales de $328,2 \pm 309,4$ células y los que adquirieron la infección por transfusiones de 6 ± 7 células. Entre los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 los heterosexuales mostraban el mayor recuento inicial medio de CD4: los heterosexuales tenían un recuento inicial de CD4 de $506,8 \pm 468,8$ células, los homosexuales de $483,7 \pm 350,4$ células y los UDVP de $463,08 \pm 495,8$ células.



2. Actividad de riesgo y edad: los UDVP y los que adquirieron la infección por transfusiones iniciaron seguimiento con una menor edad que los homosexuales y los heterosexuales. La edad media con la que iniciaron el seguimiento los UDVP fue $29,9 \pm 5,7$ años, los que adquirieron la infección por transfusiones fue $28,7 \pm 7,5$ años, los homosexuales $36,1 \pm 8,9$ años y los heterosexuales $37,5 \pm 11$ años ($p < 0,001$). En la tabla siguiente mostramos el porcentaje de cada grupo de edad en los distintos grupos de actividad de riesgo.

	10 - 19 años	20-29 años	30-39 años	>40 años
UDVP	2,6%	48,5%	44,2%	4,6%
Homosexual	1,2%	23,5%	44%	31%
Heterosexual	4,8%	24%	34,6%	36,5%
Hemoderivad		100%		

Análisis comparativo entre el grupo de UDVP y el grupo no UDVP
(dentro de este último grupo se incluyen los homosexuales, los

heterosexuales y los que adquirieron la infección por transfusión de hemoderivados): 303 pacientes (52,6%) eran UDVP frente a 273 (47,4%) que no lo eran.

1. Edad: un 95,4% de los pacientes UDVP y un 67% de los no UDVP tenían una edad menor de 40 años cuando iniciaron el seguimiento ($p < 0,001$).
2. Diagnóstico de SIDA previo al inicio del seguimiento: un 9% de los UDVP y un 7,6% de los no UDVP ya habían sido diagnosticados de SIDA antes de acudir a nuestro centro ($p = 0,563$).
3. SIDA: el 49,6% de los UDVP y el 50,4% de los no UDVP fueron diagnosticados de SIDA durante el seguimiento ($p = 0,244$).
4. Recuento inicial de CD4: el recuento medio de CD4 con el que iniciaron el seguimiento los UDVP fue $483,4 \pm 458,2$ células/mm³ y los no UDVP fue $414 \pm 372,3$ células/mm³ ($p = 0,053$). El 33,1% de los UDVP y el 38,3% de los no UDVP iniciaron el seguimiento con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células. El 66,9% de los UDVP y el 61,7% de los no UDVP tenían un recuento de CD4 superior a 200 células cuando iniciaron el seguimiento ($p = 0,199$). Dentro del grupo de pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células, no encontramos diferencias en la cifra media de CD4 entre los UDVP y no UDVP ($p = 0,907$); tampoco la encontramos entre los que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 mayor de 200 células ($p = 0,146$).

Análisis comparativo entre UDVPs y homosexuales. 305 pacientes eran UDVPs y 168 homosexuales.

1. Edad: la edad media con la que iniciaron el seguimiento los UDVP fue $29,9 \pm 5,7$ células/mm³ y los homosexuales $36,1 \pm 8,9$ células/mm³ ($p < 0,001$). El 95,4 de los UDVP y el 69% de los homosexuales iniciaron el seguimiento con una edad menor de 40 años ($p < 0,001$).

En la época 85-89 los UDVP iniciaban el seguimiento con una edad media de $26,2 \pm 5,1$ años y los homosexuales con $34,3 \pm 10,6$ años ($p=0,072$). En la época 90-95 los UDVP iniciaban el seguimiento con una edad media de $30,1 \pm 5,8$ años y los homosexuales con $35,9 \pm 8,4$ años ($p<0,001$). En la época 96-97 los UDVP iniciaban el seguimiento con una edad media de $32 \pm 4,7$ años y los homosexuales con $36,4 \pm 9,4$ años ($p<0,001$). Observamos un aumento progresivo de la edad con la que los pacientes UDVP inician el seguimiento a lo largo de la evolución ($p=0,001$), sin embargo, no encontramos diferencias en la edad de los homosexuales a lo largo de la evolución ($p=0,635$).

2. Estadio al inicio del seguimiento: Al comenzar el seguimiento en nuestro centro un 54,8% de los UDVP y un 35,7% de los homosexuales se encontraban en estadio A, un 35,6% de los UDVP y un 54,8% de los homosexuales en estadio B y un 9,6% de los UDVP y un 9,5% de los homosexuales en estadio C. No encontramos diferencias en el porcentaje de pacientes en estadio A y B ni en estadio C en las tres épocas.
3. SIDA: un 38,4% de los UDVP y un 41,1% de los homosexuales fueron diagnosticados de SIDA durante el seguimiento ($p=0,564$).

De los que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 un 42,4% de los UDVP y un 50% de los homosexuales fueron diagnosticados de SIDA ($p=0,719$). De los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 un 58,1% de los UDVP y un 41,9% de los homosexuales fueron diagnosticados de SIDA ($p=0,012$). De los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 un 29,3% de los UDVP y un 21,1% de los homosexuales fueron diagnosticados de SIDA ($p=0,235$).

4. Recuento inicial de CD4: el recuento medio de CD4 con el que comenzaban el seguimiento los UDVP fue $483,4 \pm 458,2$ células/mm³

y los homosexuales fue $420,3 \pm 361,6$ células/mm³ ($p=0,135$). El 33,2% de los UDVP y el 39,4% de los homosexuales iniciaron el seguimiento con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células ($p=0,184$).

En la época 85-89 el recuento medio de CD4 con el que iniciaban el seguimiento los UDVP fue $513,4 \pm 438,7$ células y los homosexuales $840,3 \pm 664,3$ células ($p=0,110$). En la época 90-95 el recuento medio de CD4 con el que iniciaban el seguimiento los UDVP fue $484,6 \pm 446$ células y los homosexuales $328,2 \pm 309,4$ células ($p=0,002$). En la época 96-97 el recuento medio de CD4 con el que iniciaban el seguimiento los UDVP fue $463,08 \pm 495,8$ células y los homosexuales $483,7 \pm 350,4$ células ($p=0,765$).

5. Tiempo VIH-inicio: en los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 los UDVP tardaron en acudir a nuestro centro desde el diagnóstico de la infección VIH $253,6 \pm 409,6$ días y los homosexuales $91,2 \pm 190,3$ días ($p=0,072$); de los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95, los UDVP tardaron $868,3 \pm 1061,5$ días y los homosexuales $421,6 \pm 749,6$ días ($p<0,001$); de los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97, los UDVP tardaron $1649,5 \pm 1273,7$ días y los homosexuales $928,3 \pm 1167,3$ días ($p<0,001$).
6. Seguimiento ambulatorio: entre los que iniciaron los controles en la época 85-89 un 8,5% de los UDVP y un 37,5% de los homosexuales realizaron un buen control ambulatorio (seguimiento ambulatorio continuado) ($p=0,048$); entre los que iniciaron los controles en la época 90-95 un 22,6% de los UDVP y un 69% de los homosexuales realizaron un buen control ambulatorio ($p<0,001$); entre los que iniciaron los controles en la época 96-97 un 47,6% de los UDVP y un

86,8% de los homosexuales realizaron un buen control ambulatorio ($p < 0,001$).

7. Muertes preSIDA: los UDVP tuvieron una mayor mortalidad preSIDA (sin haber cumplido criterios de SIDA) que los homosexuales: entre los pacientes que fallecieron un 23,9% de los UDVP no cumplían criterios de SIDA frente a un 7,7% de los homosexuales ($p = 0,040$). En la época 85-89 no encontramos diferencias en el número de muertes preSIDA entre ambos grupos ($p = 0,352$). En las época 90-95 ningún homosexual murió sin cumplir criterios de SIDA y en la época 96-97 todos los que fallecieron sin haber cumplido criterios de SIDA eran UDVP.

- **Sexo**: 495 pacientes eran hombres (79,1%) y 131 mujeres (20,9%) (relación hombre/mujer 4:1). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el número de hombres y mujeres vistos en cada año o en las diferentes épocas.

1. Sexo y actividad de riesgo: la relación hombre/mujer entre los pacientes que adquirieron la infección por prácticas de riesgo heterosexuales fue 1:1 (55/49). Entre los hombres el 50,3% eran UDVP, el 36,6% homosexuales, el 12,1% heterosexuales y el 0,9% adquirieron la infección VIH mediante transfusiones. Entre las mujeres el 60,2% eran UDVP y el 39,9% heterosexuales y ninguna mujer adquirió la infección VIH por transfusión de hemoderivados.

2. Sexo y recuento de CD4 inicial: de los hombres, el 61,4% tenía un recuento inicial de CD4 mayor de 200, de las mujeres, el 70,2% tenía un recuento inicial de CD4 mayor de 200/mm³ ($p = 0,073$).

Entre los que iniciaron seguimiento en la época 85-89, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el recuento inicial de CD4 entre hombres y mujeres ($p = 0,530$); entre los que iniciaron

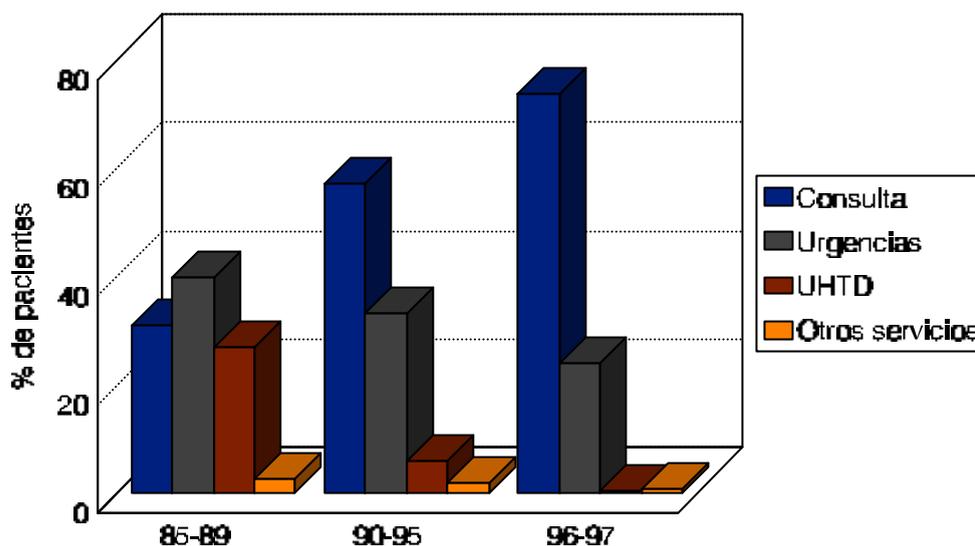
seguimiento en la época 90-95 los hombres iniciaron el seguimiento más inmunosuprimidos que las mujeres: el 45,% de los hombres tenían un recuento inicial de CD4 menor de 200 células pero sólo un 28,4% de las mujeres comenzaron seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células ($p=0,010$). Entre los que iniciaron seguimiento en la época 96-97, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el recuento inicial de CD4 entre hombres y mujeres ($p=0,889$).

3. Sexo y SIDA por épocas: el porcentaje de casos de SIDA entre hombres y mujeres de cada una de las épocas no mostró diferencias estadísticamente significativas.

- **Lugar donde fueron vistos por primera vez**: 370 pacientes (59,3%) fueron vistos por primera vez en nuestra consulta, 200 (32,1%) en el servicio de Urgencias, 42 (6,7%) en la unidad hospitalaria de toxicodependencias (UHTD) de nuestro centro y sólo 12 (1,9%) se valoraron mientras estaban ingresados en otros servicios hospitalarios.

En la época 85-89 gran parte de nuestros pacientes fueron valorados por primera vez en el Servicio de Urgencias o en la consulta externa: el 30,8% de los pacientes que iniciaron los controles en nuestro centro fueron valorados por primera vez en la consulta externa de Medicina Interna, el 39,7% en el Servicio de Urgencias, el 26,9% en la UHTD y un 2,6% mientras estaban ingresados en otros servicios del hospital. En la época 90-95 la mayoría fueron valorados por primera vez en la consulta externa: el 57,1% de los pacientes fueron valorados por primera vez en la consulta externa, el 35,2% en el Servicio de Urgencias, el 5,9% en la UHTD y un 1,8% mientras estaban ingresados en otros servicios. En la época 96-97 la mayoría fueron valorados por primera vez en la consulta externa: el 73,6% de los pacientes fueron valorados por primera vez en la consulta, el 24% en

el Servicio de Urgencias, el 0,5% en la UHTD y el 0,6% mientras estaban ingresados en otros servicios.



De forma global observamos que los UDVP acudieron con mayor frecuencia que los homosexuales al Servicio de Urgencias cuando fueron valorados por primera vez en nuestro centro (33,1% vs 25,6%) $p=0,089$. No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de pacientes homosexuales y de UDVP que fueron valorados por primera vez en el Servicio de Urgencias entre los que iniciaron el seguimiento en las épocas 85-89 y 90-95; entre los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 los UDVP acudieron al servicio de Urgencias con mayor frecuencia que los homosexuales ($p=0,092$).

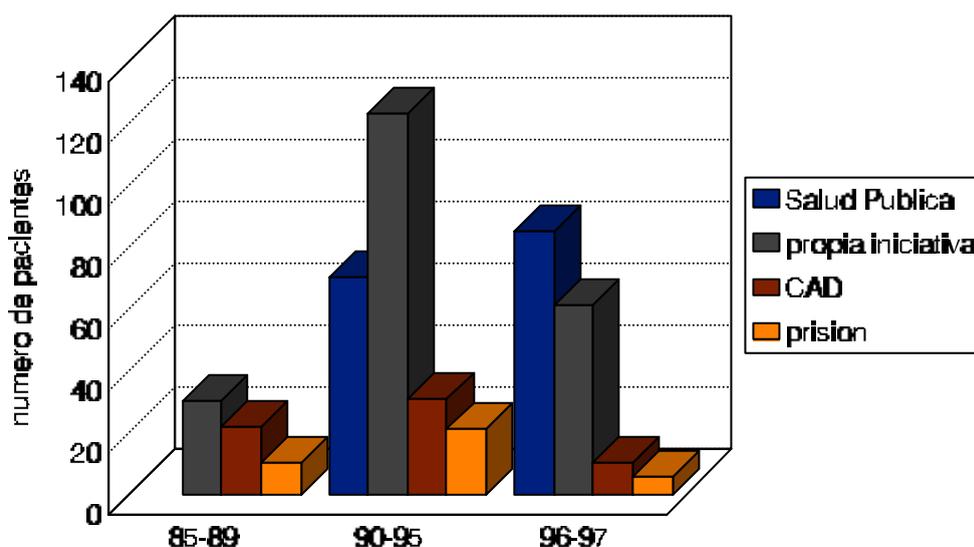
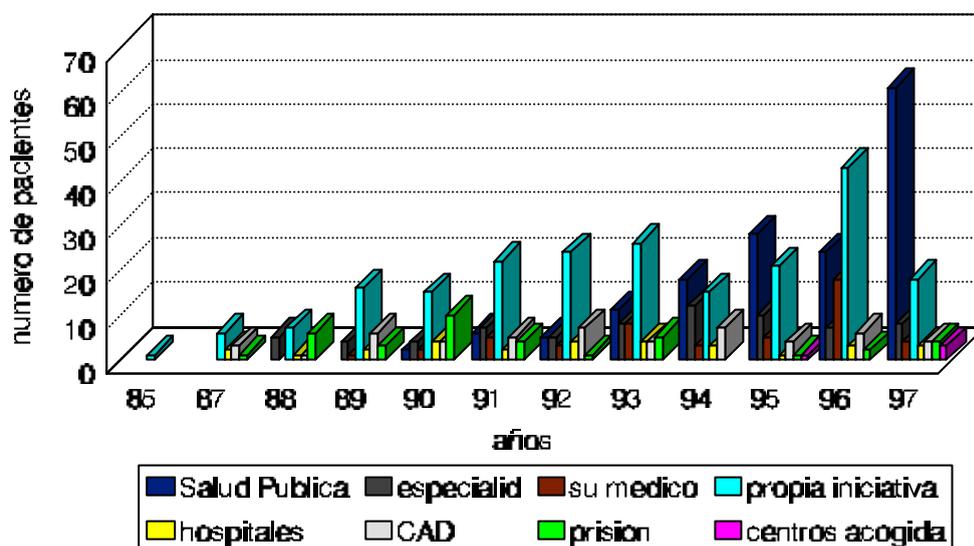
A lo largo del tiempo observamos un descenso progresivo del número de UDVP que son diagnosticados de infección VIH mientras están ingresados en la UHTD para desintoxicación (26,9% en la época 85-89, 5,9% en la época 90-95, 0,5% en la época 96-97) ($p<0,001$).

- **Centros o personas que remiten los pacientes a nuestro centro:** 214 pacientes (34,5%) acudieron a nuestro centro por propia iniciativa, 155 (25%) fueron enviados por la Dirección General de Salud Pública y 70 pacientes (11,3%) fueron remitidos por otros servicios hospitalarios. El resto

de los pacientes fueron remitidos por: otros centros de desintoxicación (incluida la UHTD) (10,1%), el médico de cabecera (7,9%), centros penitenciarios (6%), otros hospitales (4,7%) y los centros de acogida para pacientes con infección VIH (0,6%).

El origen de los pacientes ha variado con el transcurso de los años: en todos los años, excepto en 1997, la mayoría de los pacientes acuden a nuestra consulta por propia iniciativa. En el año 1990 la Dirección General de Salud Pública comienza a remitir pacientes; el porcentaje de pacientes remitidos por esta entidad va aumentando con los años hasta predominar en el año 1997 en el que el 58,1% de los pacientes vistos por primera vez fueron enviados por esta institución. Sin embargo, el número de pacientes remitidos por los centros de desintoxicación y la prisión ha ido disminuyendo ($p < 0,001$).

En la época 96-97 la mayor parte de pacientes enviados por La Dirección General de Salud Pública pertenecía al grupo de los homosexuales: en la época 90-95 un 36,1% de los pacientes enviados por esta institución eran homosexuales y un 63,9% pertenecía a otros grupos de actividad de riesgo; en la época 96-97 el 54,2% de los pacientes enviados por esta institución eran homosexuales ($p = 0,023$). No encontramos diferencias entre el número de pacientes UDVP y homosexuales enviados a nuestro centro por la Dirección General de Salud Pública a lo largo de la evolución ($p = 0,180$).

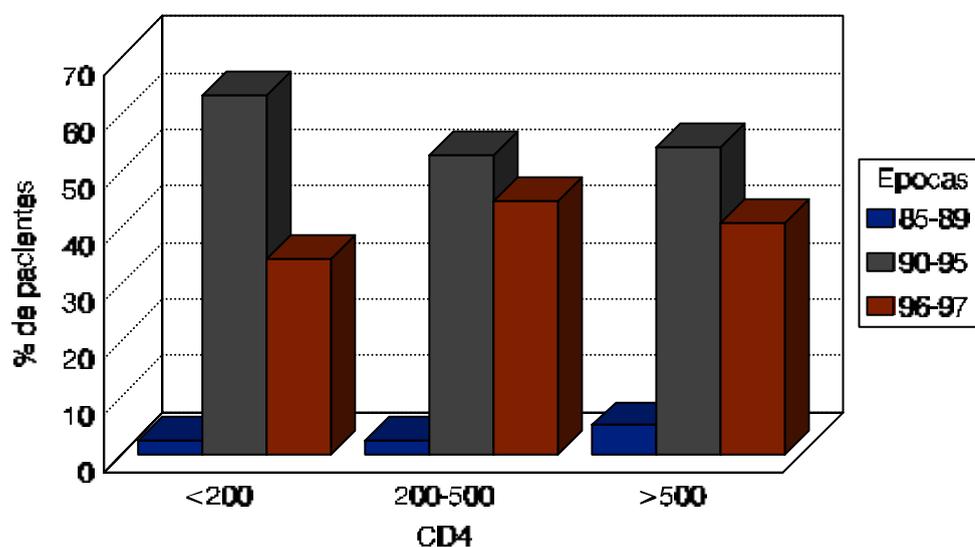


Situación clínica de los pacientes al inicio del seguimiento:

- **Linfocitos CD4 al inicio del seguimiento:** la media linfocitos CD4 fue de $442,69 \pm 417,9$ células/mm³ (rango: 1-2856; mediana 353 células/mm³). Los CD4 iniciales se clasificaron en tres grupos: un 36,7% (216), tenía un recuento inicial de CD4 menor de 200 células/mm³, un

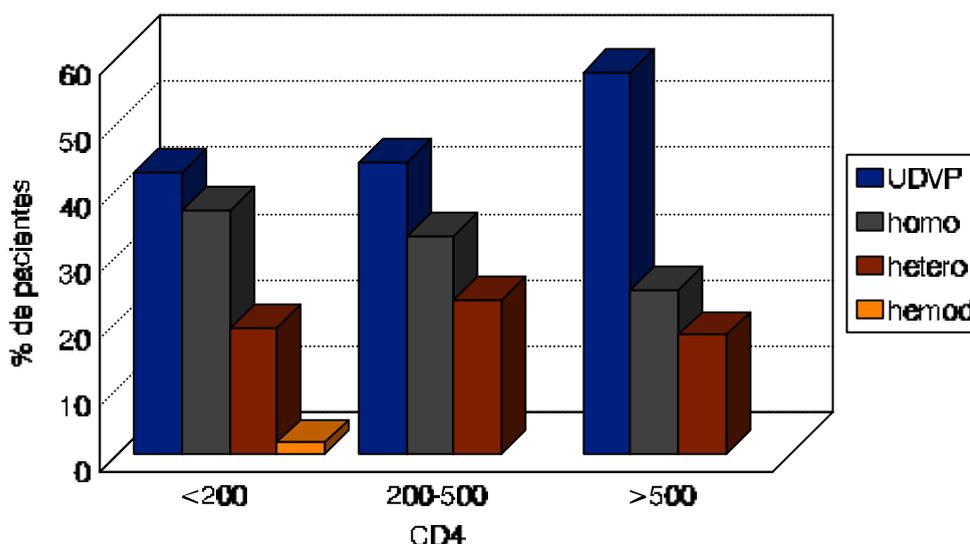
25,9% (152) tenía un recuento entre 200-500 células/mm³ y un 37,4% (220) tenía un recuento superior a 500 CD4/mm³.

1. CD4 inicial y épocas: los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células, el 2,4% inició los controles en nuestro hospital en la época 85-89, el 63,2% en la época 90-95 y el 34,4% en la época 96-97. Los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 entre 200-500 células, el 2,3% inició los controles en nuestro hospital en la época 85-89, el 52,9% en la época 90-95 y el 44,8% en la época 96-97. Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 mayor de 500 células, el 5% inició los controles en nuestro hospital en la época 85-89, el 54,3% en la época 90-95 y el 40,7% en la época 96-97 (p=0,131).



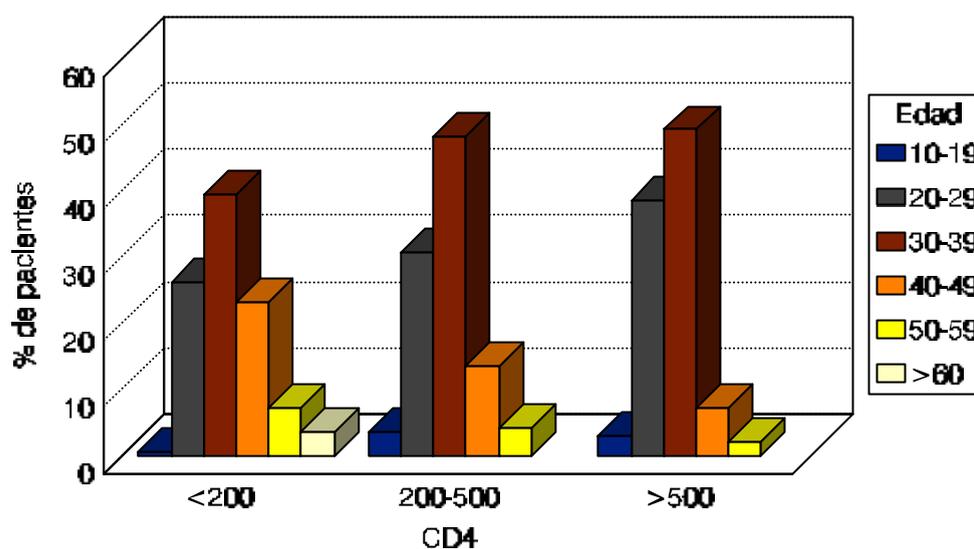
2. CD4 iniciales y sexo: no encontramos diferencias en el recuento inicial de CD4 entre hombres y mujeres (p=0,101).
3. CD4 iniciales y actividad de riesgo: de los pacientes que comenzaron el seguimiento con un recuento inicial de *CD4 menor de 200 células*, el

42,6% eran UDVP, el 36,7% homosexuales, el 19,1% heterosexuales y el 1,6% adquirieron la infección VIH por transfusión de hemoderivados. Entre los pacientes que comenzaron el seguimiento con un recuento inicial de *CD4* entre 200-500 células, el 43,9% eran UDVP, el 32,9% homosexuales y el 23,2% heterosexuales. De los pacientes que comenzaron el seguimiento con un recuento inicial de *CD4* mayor de 200 células, el 57,5% eran UDVP, el 24,6% homosexuales y el 17,9% heterosexuales ($p=0,032$).



4. CD4 iniciales y edad: los pacientes de mayor edad iniciaron el seguimiento con una menor cifra de CD4: de los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células, el 66,2% tenía una edad menor de 40 años y el 33,8% mayor o igual a 40 años. De los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento entre 200-500 células, el 82,3% tenían una edad menor de 40 años y el 17,7% mayor o igual a 40 años. De los pacientes que iniciaron el seguimiento

con un recuento de CD4 mayor de 500 células el 90,8% tenía una edad menor de 40 años ($p < 0,001$).



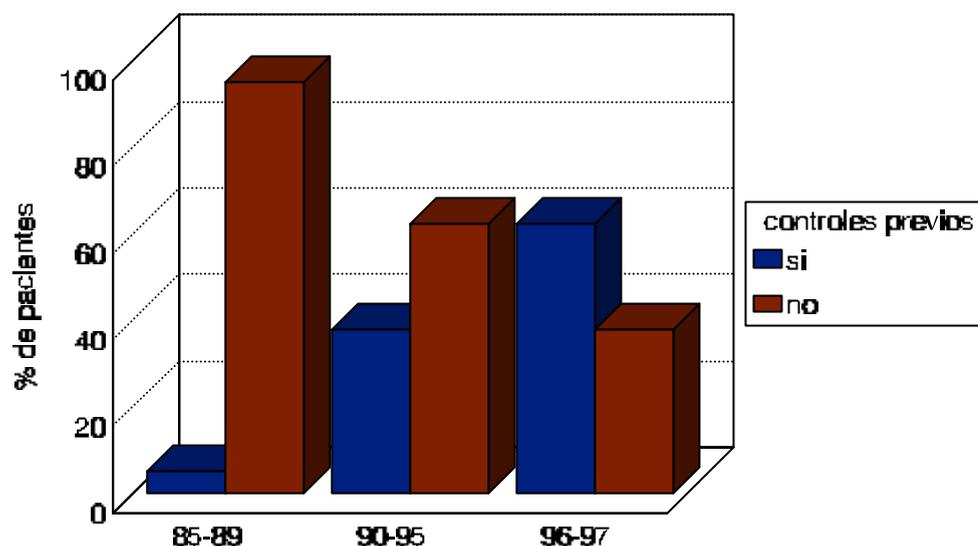
5. CD4 iniciales y diagnóstico de SIDA previo al inicio del seguimiento: el 16,6% de los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células había tenido una enfermedad definitiva de SIDA en el momento de iniciar los controles en nuestro centro, frente al 7% de los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 entre 200-500 células y sólo el 2,2% de los que iniciaron los controles con un recuento de CD4 mayor de 500 células ($p < 0,001$).
6. CD4 iniciales y SIDA: el 76,9% de los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células presentó a lo largo de la evolución alguna enfermedad definitiva de SIDA, frente al 26,2% de los que iniciaron el seguimiento con un recuento entre 200-500 células y al 12,1% de los que iniciaron el seguimiento con un recuento mayor de 500 células ($p < 0,001$).

- **Estadio de la enfermedad al inicio del seguimiento:** el 45,9% de los pacientes se encontraban en estadio B en el momento de ser vistos por primera vez en nuestro hospital, el 44,3% en estadio A y el 9,8% en estadio C y por tanto, ya cumplían criterios de SIDA. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los estadios por años o épocas ($p=0,265$).

- **Existencia de enfermedades definatorias de SIDA previas al inicio del seguimiento:** 54 pacientes (8,7%) habían tenido una enfermedad definitoria de SIDA previa al inicio del seguimiento, y de éstos 14 habían tenido dos procesos. La tuberculosis pulmonar fue la enfermedad más frecuente (31,48%) y seguida por la neumonía por *Pneumocystis carinii* (27,7%).

De los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 un 2,6% había tenido una enfermedad definitoria de SIDA antes de acudir a nuestro centro; de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 un 9,9% había tenido una enfermedad definitoria de SIDA y de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 un 9,2% había tenido una enfermedad definitoria de SIDA antes de acudir a nuestro centro ($p=0,116$).

- **Controles previos:** para 358 pacientes (58,2%), nuestro hospital fue el primer centro donde se inició el control de la infección VIH, mientras que 257 pacientes (41,8%) ya habían sido controlados previamente en otros centros. En los últimos años observamos mayor número de pacientes que ya han sido controlados en otros centros antes de acudir a nuestro hospital: el 5,3% de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 se habían controlado en otro/s centro/s antes de acudir a nuestro hospital, frente al 37,6% de los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 y al 62,3% de los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 ($p<0,001$).

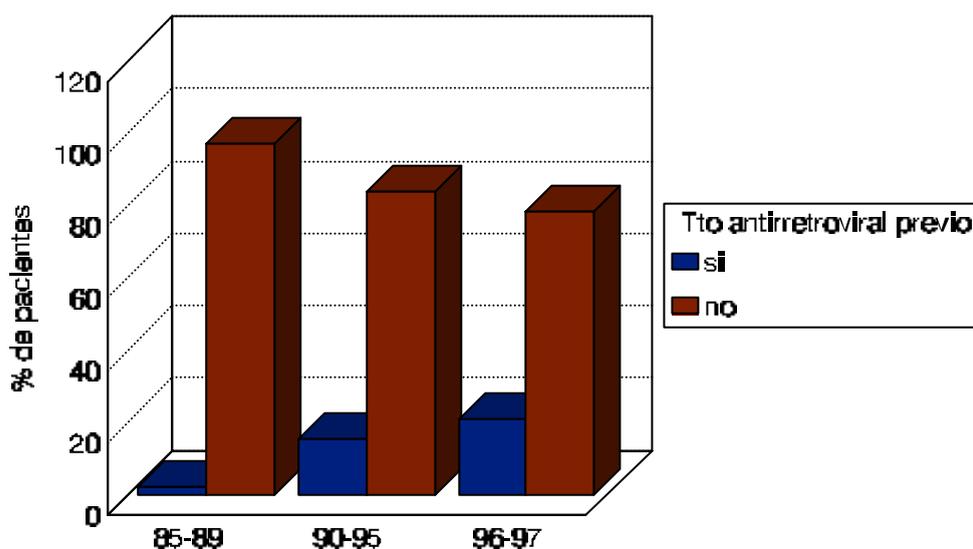


Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89, el 5,2% de los UDVP y el 12,5% de los homosexuales habían realizado controles en otro/s centro/s antes de acudir a nuestro hospital. Todos los heterosexuales y los que adquirieron la infección por transfusiones iniciaron los primeros controles de la infección VIH en nuestro centro ($p=0,776$). Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 90-95, el 34,6% de los UDVP, el 46,4% de los homosexuales, el 30,4% de los heterosexuales y el 59% de los que adquirieron la infección por transfusiones habían realizado controles en otros centros antes de acudir a nuestro hospital ($p=0,187$). Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97, un 44,3% de los UDVP, un 43,4% de los homosexuales y un 12,3% de los heterosexuales habían realizado controles en otros centros antes de acudir a nuestro hospital ($p<0,001$).

- **Profilaxis para infecciones oportunistas:** al inicio del seguimiento, 52 pacientes (8,4%) ya recibían algún fármaco como profilaxis primaria y/o secundaria.

- **Tratamiento antirretroviral previo:** el 84% de los pacientes no habían recibido tratamiento antirretroviral en el momento de ser vistos por primera vez. Sólo 99 pacientes (15,8%) habían tomado tratamiento con anterioridad o lo estaban tomando al inicio del seguimiento.

En los últimos años observamos un aumento progresivo del número de pacientes que antes de ser controlados en nuestro hospital ya habían recibido tratamiento antirretroviral: 2,6% de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89, 15,9% de los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 y 21,2% de los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97($p < 0,001$).



SEGUIMIENTO EN NUESTRO CENTRO.

Aspectos generales.

- **SIDA (según la clasificación del CDC de 1993):** 268 pacientes (42,8%) fueron diagnosticados de SIDA, mientras que 358 pacientes (57,1%) no cumplieron criterios.
 1. **SIDA y sexo:** 80,6% de los pacientes diagnosticados de SIDA eran hombres y 19,4% mujeres. No encontramos diferencias

estadísticamente significativas en el número de casos de SIDA entre hombres y mujeres ($p=0,417$).

2. SIDA y edad al inicio: los pacientes que fueron diagnosticados de SIDA tenían una edad media al inicio del seguimiento superior a la de los que no cumplieron criterios de SIDA ($35,13 \pm 8,8$ años vs $32,27 \pm 8,64$ años) ($p<0,001$).

En todas las épocas los pacientes que cumplieron criterios de SIDA a lo largo de la evolución iniciaron el seguimiento con una edad mayor que los que no cumplieron criterios de SIDA: los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 y desarrollaron SIDA comenzaron el seguimiento con una edad media de $30,5 \pm 8,6$ años mientras que los que no desarrollaron SIDA comenzaron el seguimiento con una edad media de $26,6 \pm 6,6$ años ($p=0,030$). Los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 y desarrollaron SIDA, comenzaron el seguimiento con una edad media de $35,2 \pm 8,4$ años mientras que los que no desarrollaron SIDA comenzaron el seguimiento con una edad media de $31 \pm 7,6$ años ($p<0,001$). Los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 y desarrollaron SIDA, comenzaron el seguimiento con una edad media de $30,5 \pm 9,1$ años mientras que los que no desarrollaron SIDA comenzaron el seguimiento con una edad media de $26,6 \pm 9,1$ años ($p=0,089$).

3. SIDA y actividad de riesgo: un 38,4% de los UDVP, un 41,1% de los homosexuales, un 44,2% de los heterosexuales y un 100% de los que adquirieron la infección VIH por transfusión de hemoderivados cumplieron criterios de SIDA a lo largo de la evolución ($p=0,070$).

No encontramos diferencias en el porcentaje de pacientes de las distintas actividades de riesgo que desarrollaron criterios de SIDA según el recuento inicial de CD4: entre los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células, un 73,4%

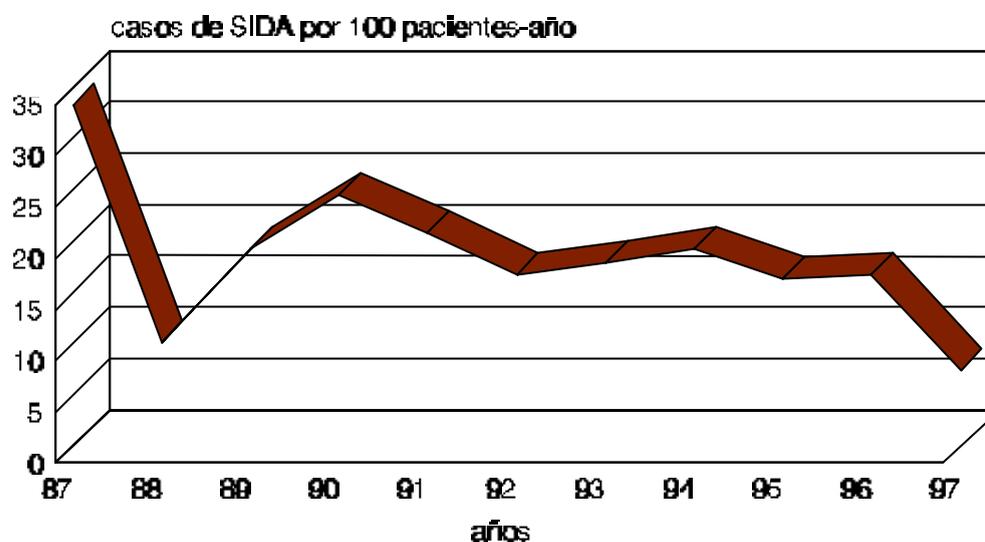
de los UDVP, un 79,4% de los homosexuales, un 88,7% de los heterosexuales y un 100% de los que adquirieron la infección VIH por transfusiones desarrollaron SIDA a lo largo del seguimiento ($p=0,311$). Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 mayor de 200 células, un 21,6% de los UDVP, un 13,4% de los homosexuales y un 20,9% de los heterosexuales desarrollaron SIDA a lo largo del seguimiento ($p=0,232$).

No encontramos diferencias en el porcentaje de casos de SIDA entre los distintos grupos de actividad de riesgo que iniciaron el seguimiento en la épocas 85-89 y 96-97. En los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 un 41,5% de los UDVP, un 58,3% de los homosexuales, un 52,6% de los heterosexuales y un 100% de los que adquirieron la infección VIH por transfusiones fueron diagnosticados de SIDA ($p=0,029$); al comparar el grupo de homosexuales con los grupos no homosexuales de esta época encontramos un mayor porcentaje de casos de SIDA entre los homosexuales (58,6% vs 44,5%) ($p=0,026$).

4. SIDA según año de SIDA: hasta el año 1996 se observa un incremento progresivo del número de casos de SIDA, que disminuye en el año 1997 (incidencia de SIDA en 1996: 16,9%; incidencia de SIDA en 1997: 7,9%) ($p<0,001$).

	85	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97
<i>Incidencia SIDA (%)</i>	100	33,3	10,2	19,4	24,7	20,9	16,8	18	19,4	16,4	16,9	7,5

La incidencia anual media de SIDA de la época 85-89 fue un 12,6% de la época 90-95 un 19,4% y de la época 96-97 un 12,2%.

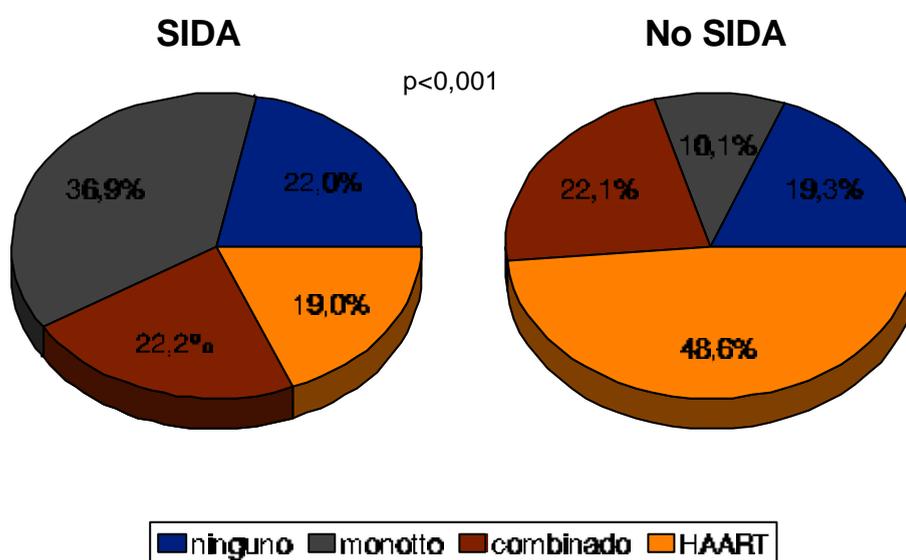


5. SIDA y recuento de CD4, linfocitos totales, CD8, porcentaje de CD4, CD8 y CD4/CD8 iniciales: de los pacientes diagnosticados de SIDA a lo largo del seguimiento, el 69,6% iniciaron los controles con un recuento de CD4 menor de 200 células y el 30,4% con un recuento mayor de 200 células. Entre los pacientes que no fueron diagnosticados de SIDA el 30,4% comenzaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células y el 87,1% con más de 200 CD4 ($p < 0,001$).

Los pacientes con SIDA tenían menores valores medios al inicio del seguimiento de linfocitos totales, CD4, CD8, porcentaje CD4 y del cociente CD4/CD8 que los pacientes que no cumplieron criterios de SIDA ($p < 0,001$). Por el contrario, el porcentaje de CD8 fue mayor en los pacientes con SIDA que el de los pacientes sin SIDA ($p < 0,001$).

	SIDA	No SIDA
<i>Linfocitos totales/mm³</i>	1313,21 ± 931,15	2256,84 ± 957,85
CD4/mm³	202,15 ± 267,27	616,93 ± 421,17
CD8/mm³	756,49 ± 608,07	1113,41 ± 561,61
Porcentaje CD4(%)	12,89 ± 11,20	25,99 ± 11,33
CD4/CD8	0,27 ± 0,33	0,61 ± 0,43
Porcentaje CD8(%)	54,88 ± 15,40	49,68 ± 12,18

6. SIDA y tratamiento antirretroviral: de los pacientes diagnosticados de SIDA el 36,9% recibió monoterapia, el 22,2% recibió terapia combinada, el 19% llegó a recibir terapia de alta eficacia y el 22% no recibió ningún tratamiento. De los pacientes que no desarrollaron SIDA el 10,1% recibió monoterapia, el 22,1% terapia combinada, el 48,6% llegó a recibir terapia de alta eficacia y el 19,3% no recibió ningún tratamiento. ($p < 0,001$).



7. Fallecimientos asociados al SIDA: falleció un 55,6% de los pacientes diagnosticados de SIDA a lo largo de la evolución. De los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 fallecieron un 72,2% de los pacientes diagnosticados de SIDA ($p < 0,001$); de los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 un fallecieron un 60% de los pacientes diagnosticados de SIDA ($p < 0,001$); de los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 fallecieron un 31,6% de los pacientes diagnosticados de SIDA ($p < 0,001$).

- **Enfermedad definitoria de SIDA (según la clasificación del CDC de 1993):** la enfermedad definitoria de SIDA más frecuente en nuestro medio fue la tuberculosis (29,4%) (tuberculosis extrapulmonar: 14,9%, tuberculosis pulmonar:14,6%) seguida por la neumonía por *Pneumocystis carinii* (25,7%). En la siguiente tabla mostramos la frecuencia con la que cada enfermedad constituyó el evento definitorio de SIDA en los pacientes de nuestro centro.

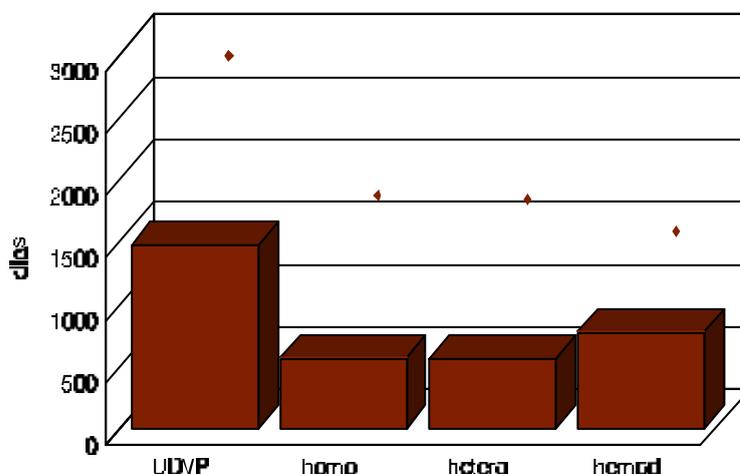
	<i>N de casos</i>	<i>%</i>
<i>Infecciones oportunistas</i>		
Retinitis por CMV	4	1,5
Infeccion por MAI	7	2,6
PCP	69	25,7
LMP	7	2,6
Toxoplasmosis cerebral	19	7,1
Criptosporidiasis	5	1,9
Criptococosis	14	5,2
Candidiasis esofágica	17	6,3
Tuberculosis total	79	29,4
Tuberculosis extrapulmonar	40	14,9
Tuberculosis pulmonar	39	14,6
Neumonía recurrente	9	3,4
Encefalopatía por VIH	4	1,5
VHS>1mes	1	0,4
Caquexia asociada al VIH	5	1,9
<i>Neoplasias</i>		
Linfoma no Hodgkin	7	2,6
Sarcoma de Kaposi	15	5,6
Linfoma cerebral primario	1	0,4

Enfermedad definitoria de SIDA según la clasificación vigente (1987 ó 1993) en el momento del diagnóstico: con la clasificación de 1993, el número de

casos de SIDA a partir de 1994 se incrementa en un 9,8% en relación a los criterios definitorios de 1987.

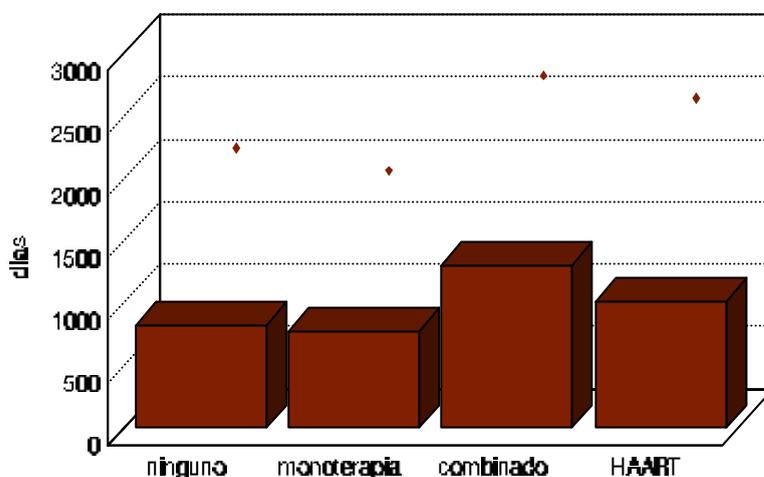
Teniendo en cuenta las clasificaciones vigentes en cada momento, hasta el año 1993, la principal causa de SIDA era la PCP (23,9%) y en segundo lugar la toxoplasmosis cerebral (11,1%); a partir de 1994 la primera causa de SIDA en nuestro centro fue la tuberculosis (34,8%) y en segundo lugar la PCP (28,4%).

- **Tiempo desde el diagnóstico de la infección VIH hasta SIDA (tiempo VIH-SIDA):** el tiempo medio desde la fecha de detección de la infección VIH hasta el momento del diagnóstico de SIDA fue de $1007,98 \pm 1144,59$ días (rango:0 - 4900 días).
 1. Tiempo VIH-SIDA y épocas: No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre de SIDA entre las distintas épocas ($p=0,327$).
 2. Tiempo VIH-SIDA y actividad de riesgo: el tiempo medio libre de SIDA fue superior en los UDVP que en el resto de los grupos ($1474,68 \pm 1191,99$ días vs $571,93 \pm 961,31$ días) ($p<0,001$), mientras que, en los homosexuales el tiempo medio libre de SIDA fue menor que en el resto de los grupos ($563,70 \pm 980,49$ vs $1209,11 \pm 1192,79$) ($p<0,001$).



Si analizamos el tiempo libre de SIDA según la actividad de riesgo teniendo en cuenta el recuento de CD4 con el que iniciaron el seguimiento, observamos que en los pacientes con un recuento de CD4 menor de 200/mm³ el tiempo libre de SIDA fue mayor en los UDVP (1387,3 ± 1246,3) que en el resto de grupos de actividad de riesgo (homosexuales 457,66 ± 863,28 días; heterosexuales 472,3 ± 974,63 días; hemoderivados 701,33 ± 579,49 días), (p<0,001). Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con un recuento de CD4 entre 200-500 células (p=0,190) y con más de 500 CD4 (p=0,171).

3. Tiempo VIH-SIDA y sexo: el tiempo libre de SIDA fue mayor en las mujeres que en los hombres (1281 ± 1227,39 vs 870 ± 1096,95 días) con una diferencia estadísticamente significativa (p=0,020).
4. Tiempo VIH-SIDA y edad: los pacientes que iniciaron el seguimiento con una edad entre 20 y 39 años tardaron más en presentar algún evento definitorio de SIDA que los pacientes con una edad al inicio igual o superior a 50 años (1127,11 días vs 165,45 días), entre 40-49 (1127,11 días vs 664,5 días) y entre 10-19 años (1127,11 días vs 606 días) (p=0,005).
5. Tiempo VIH-SIDA y recuento de CD4 inicial: el tiempo medio desde el diagnóstico de la infección VIH hasta el diagnóstico de SIDA en los pacientes con un recuento de CD4 al inicio del seguimiento menor de 200 células fue 842,4 ± 1131,6 días y el de los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 mayor de 200 células fue 1333,2 ± 1142 días (p=0,002).
6. Tiempo VIH-SIDA y tratamiento antirretroviral: los pacientes que llegaron a recibir tratamiento antirretroviral combinado y altamente eficaz tuvieron un tiempo libre de SIDA superior a los que no recibieron tratamiento o tomaron monoterapia (p=0,033).



No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre de SIDA según las modalidades con el que iniciaban el tratamiento, probablemente debido a que el número de casos de SIDA de los pacientes que iniciaron el tratamiento con terapia combinada y con combinaciones de alta eficacia fue bajo (29 y 11 pacientes respectivamente) ($p=0,366$)

- **Tiempo desde el inicio del seguimiento hasta el diagnóstico de SIDA (tiempo inicio-SIDA).**

1. Tiempo inicio-SIDA y actividad de riesgo: el tiempo medio desde el inicio del seguimiento hasta el diagnóstico de SIDA en los pacientes UDVP fue 619 días, en los heterosexuales 353,6 días, en los homosexuales 224 días y en los que adquirieron la infección por transfusiones fue 82,7 días ($p=0,007$). El tiempo desde el inicio del seguimiento hasta el diagnóstico de SIDA en los pacientes UDVP fue $619 \pm 804,7$ días y el de los no UDVP fue $270,05 \pm 588,2$ días ($p=0,001$).
2. Tiempo inicio-SIDA y sexo: el tiempo medio desde el inicio del seguimiento hasta el diagnóstico de SIDA en los hombres fue $356,9 \pm 663,43$ y en las mujeres $575,5 \pm 743,9$ días ($p=0,091$).

3. Tiempo inicio-SIDA y edad: el tiempo libre de SIDA a partir de la fecha de inicio del seguimiento en nuestro centro fue mayor cuanto menor era la edad con la que iniciaban los controles: en los pacientes que iniciaron el seguimiento con una edad entre 10-19 años el tiempo medio libre de SIDA a partir de la fecha de inicio del seguimiento fue de $715 \pm 570,2$ días, entre 20-29 años fue de $646 \pm 844,2$ días, entre 30-39 años fue de $341,4 \pm 657,3$ días, entre 40-49 años fue de $291,7 \pm 535,5$ días, entre 50-59 años $79,1 \pm 212$ días y en los mayores de 60 años fue de $54 \pm 72,9$ días ($p=0,015$).
4. Tiempo inicio-SIDA y CD4 iniciales: el tiempo libre de SIDA, a partir de la fecha de inicio del seguimiento en nuestro centro, de los pacientes con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células fue menor que el de los pacientes con un recuento de CD4 inicial mayor de 200 células ($239,5 \pm 497,3$ días vs $889,1 \pm 886,1$ días) ($p<0,001$).
- **Manifestaciones clínicas englobadas en la categoría B de la clasificación de la CDC 1993**: 259 pacientes (41,4%) presentaron algún proceso incluido en la categoría B a lo largo de su evolución. A continuación se muestra los eventos más frecuentes.

<i>Síntomas B</i>	<i>N de casos</i>
<i>Muguet</i>	105
Leucoplasia oral vellosa	39
Herpes zóster	47
Plaquetopenia inmune	39
Mononeuritis múltiple	2
Polineuropatía periférica	18
Insuficiencia renal atribuida al VIH	4

- **Infecciones oportunistas y neoplasias durante el seguimiento:** 234 pacientes (37,38%) tuvieron algún proceso incluido dentro de la clasificación de enfermedades definatorias de SIDA del CDC de 1993. 131 pacientes presentaron sólo un proceso durante la evolución, 85 pacientes presentaron dos enfermedades, 16 tres enfermedades, uno presentó cuatro procesos diferentes y otro presentó 5 procesos diferentes.

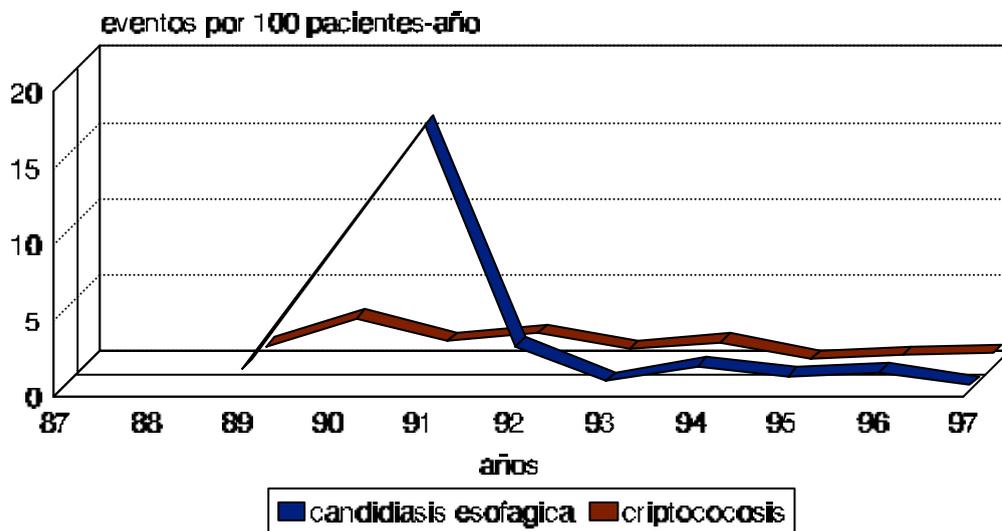
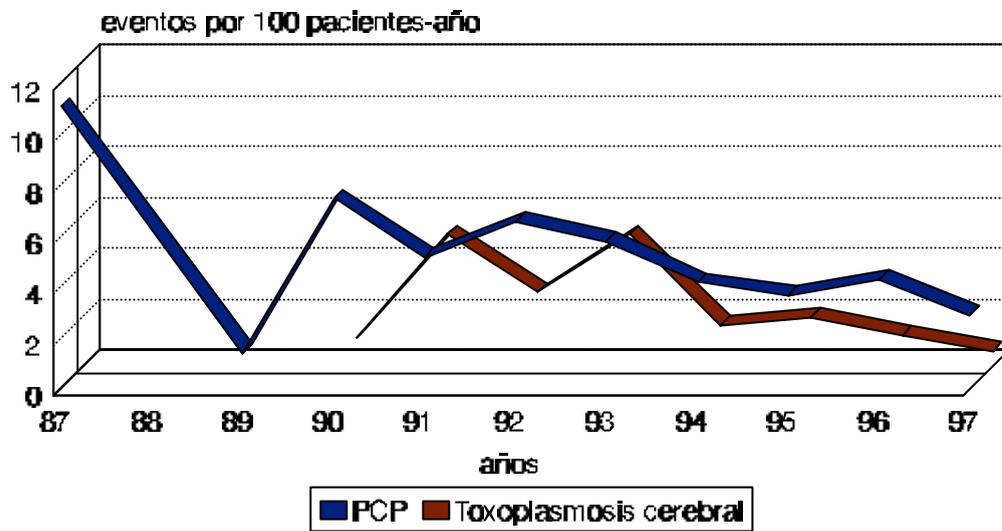
Se constataron 337 procesos en total de los que 300 (89,02%) eran infecciones oportunistas y 37 (10,9%) neoplasias. En las siguientes tablas se muestra, en la primera, el número de casos de cada enfermedad diagnosticados en nuestro hospital distribuido por año de diagnóstico y el porcentaje de cada enfermedad en relación al total de infecciones oportunistas o neoplasias. En la segunda tabla mostramos el número de eventos por 100 pacientes-año de cada enfermedad y del total de infecciones oportunistas y neoplasias. Dentro de la definición de tuberculosis extrapulmonar (41 casos) se incluyeron los casos de tuberculosis con afectación simultánea pulmonar y extrapulmonar (19 casos) y los casos de tuberculosis exclusivamente extrapulmonar (22 casos).

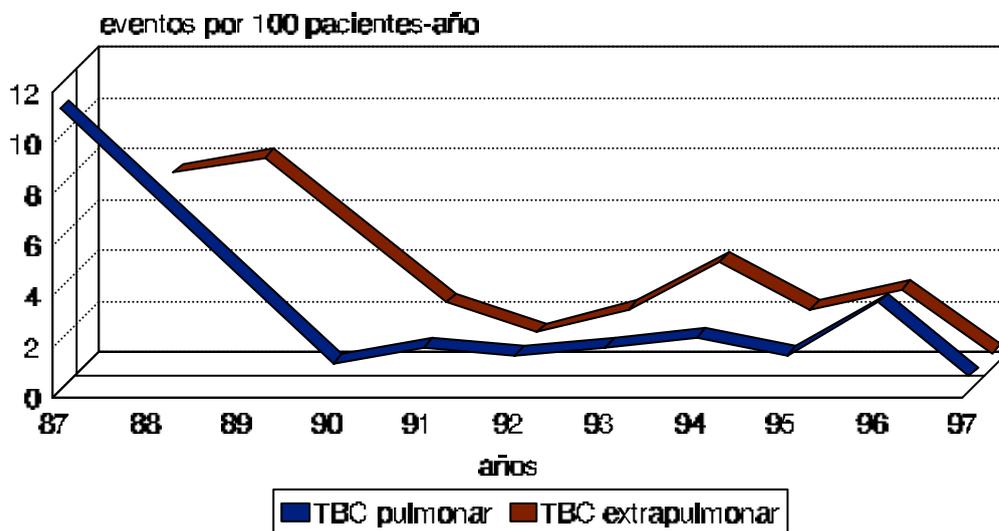
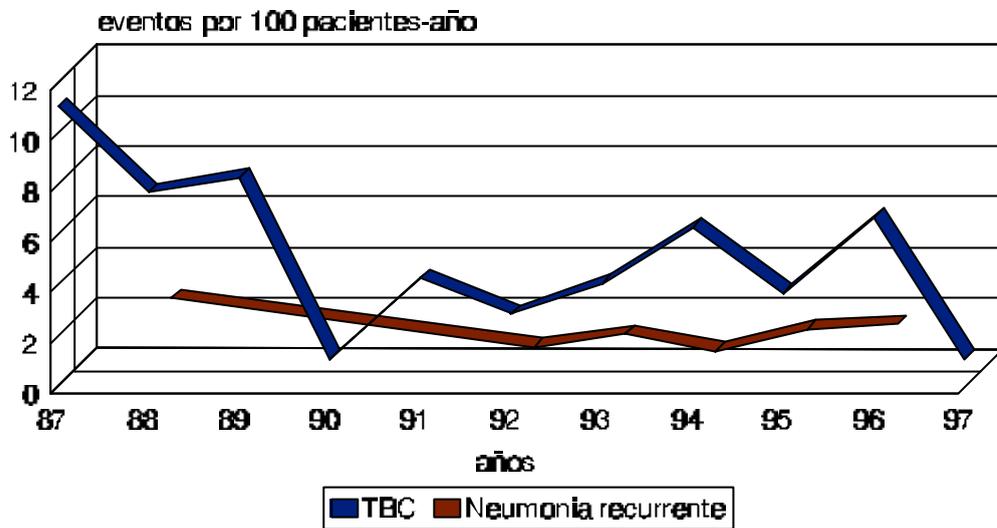
	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	<i>Total</i>	<i>%l</i>
<i>Total</i>	4	4	12	16	27	38	49	54	46	52	32	337	100
<i>Infecciones oportunistas</i>	3	4	12	14	24	34	42	48	40	50	30	300	89,02
Candidiasis esofágica			1		2	4	1	3	2	3	1	17	5,66
Criptococosis			1	3	2	3	2	3	1	2	3	20	6,66
Criptosporidiasis	1					1		3		1		6	2
Retinitis por CMV			1		1	3	5	4	6	2	1	23	7,6
CMV extraocular			1		1	1	2		1	1	1	8	2,6
Infección por MAI								1	5	3	4	13	4
Tuberculosis pulmonar	1			1	2	2	3	4	3	9	2	27	9
Tuberculosis extrapulmonar		3	6		3	2	4	8	5	8	2	41	13,6
PCP	1		1	7	6	9	10	8	8	11	10	71	23,6
Neumonía recurrente		1				1	2	1	3	4		12	4
LMP				2	1	1	1	2		1	2	10	3,3
Toxoplasmosis cerebral				1	6	4	9	3	4	3	2	32	10,6
VHS >1mes						1						1	0,3
<i>Neoplasias</i>	1	0	0	2	3	4	7	6	6	6	2	37	10,9
Linfoma no Hodgkin						1	1	1	2	1	1	7	18,9
LCP						1		1		1		3	8,1
Sarcoma de Kaposi	1			2	3	2	6	4	4	4	1	27	72,9
<i>Otras enfermedades</i>													
Encefalopatía VIH			1			1	2	6	2	1	1	14	4,6
Síndrome consuntivo						1	1	2		1	1	6	2

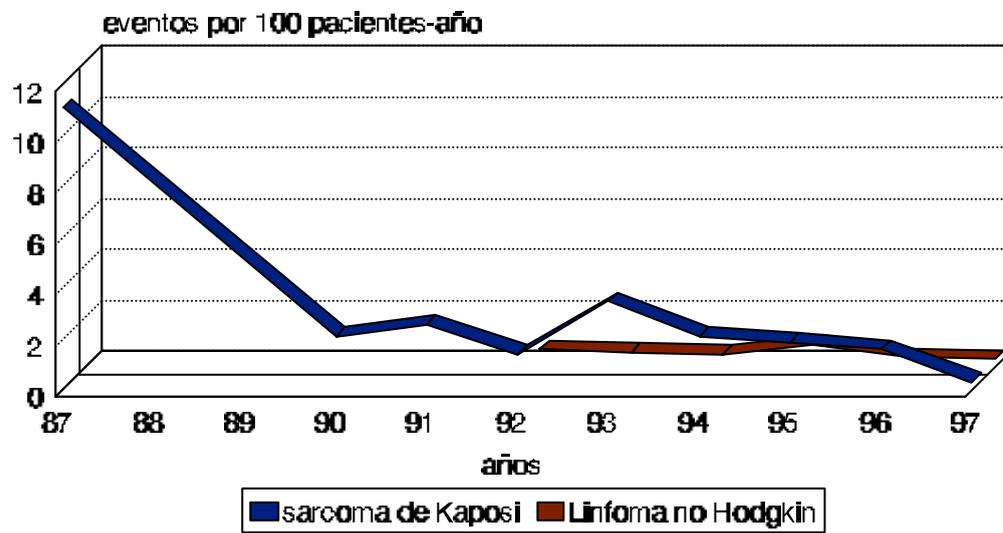
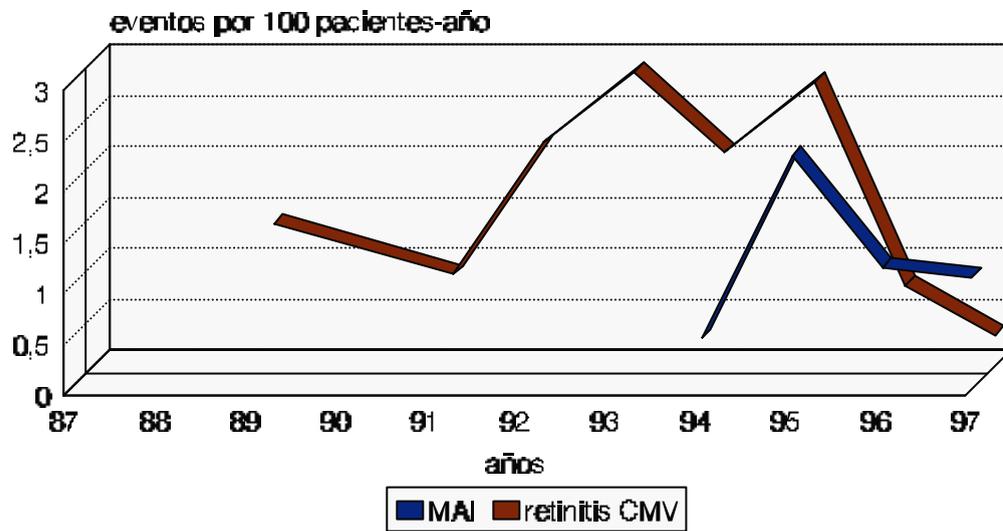
Estudio de la infección VIH en el HUC

Incidencia anual media (%)	<i>Epoca 85-89</i>	<i>Epoca 90-95</i>	<i>Epoca 96-97</i>
<i>Enfermedades infecciosas</i>	12	22,1	14,5
<i>Neoplasias</i>	2,2	2,9	1,9

	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97
Total	44,4	10,2	16,6	17,2	23,5	27,7	28,5	28,3	21,6	20,4	9,3
<i>Infecciones oportunistas</i>	33,3	10,2	15,3	15,0	20,9	23,3	22,7	21,0	17,9	18,8	8,1
Candidiasis esofágica			1,4		17,4	2,9	0,6	1,6	0,9	1,2	0,3
Criptococosis			1,4	3,2	1,7	2,2	1,2	1,6	0,5	0,8	0,9
Criptosporidiasis	11,1					0,7		1,6		0,4	
Retinitis por CMV			1,4		0,9	2,2	2,9	2,1	2,8	0,8	0,3
CMV extraocular			1,4		0,9	0,7	1,2		0,5	0,4	0,3
Infección por MAI								0,5	2,3	1,2	1,1
TBC	11,1	7,7	8,3	1,1	4,3	2,9	4,1	6,3	3,7	6,7	1,1
TBC pulmonar	11,1			1,1	1,7	1,4	1,7	2,1	1,4	3,5	0,6
TBC extrapulmonar		7,7	8,3		2,6	1,4	2,3	4,2	2,3	3,1	0,6
PCP	11,1		1,4	7,5	5,2	6,6	5,8	4,2	3,7	4,3	2,9
Neumonía recurrente		2,6				0,7	1,2	0,5	1,4	1,6	
LMP				2,1	0,9	0,7	0,6	1,0		0,4	0,6
Toxoplasmosis cerebral				1,1	5,2	2,9	5,2	1,6	1,9	1,2	0,6
VHS>1 mes						0,7					
Neoplasias	11,1			2,1	2,6	2,9	4,1	3,1	2,8	2,3	0,6
Linfoma no Hodgkin						0,7	0,6	0,5	0,9	0,4	0,3
LCP						0,7		0,5		0,4	
Sarcoma de Kaposi	11,1			2,1	2,6	1,4	3,5	2,1	1,9	1,6	0,3
Otras enfermedades											
Encefalopatía VIH			1,4			0,7	1,2	3,1	0,9	0,4	0,3
Síndrome consuntivo						0,7	0,6	1,0		0,4	0,3





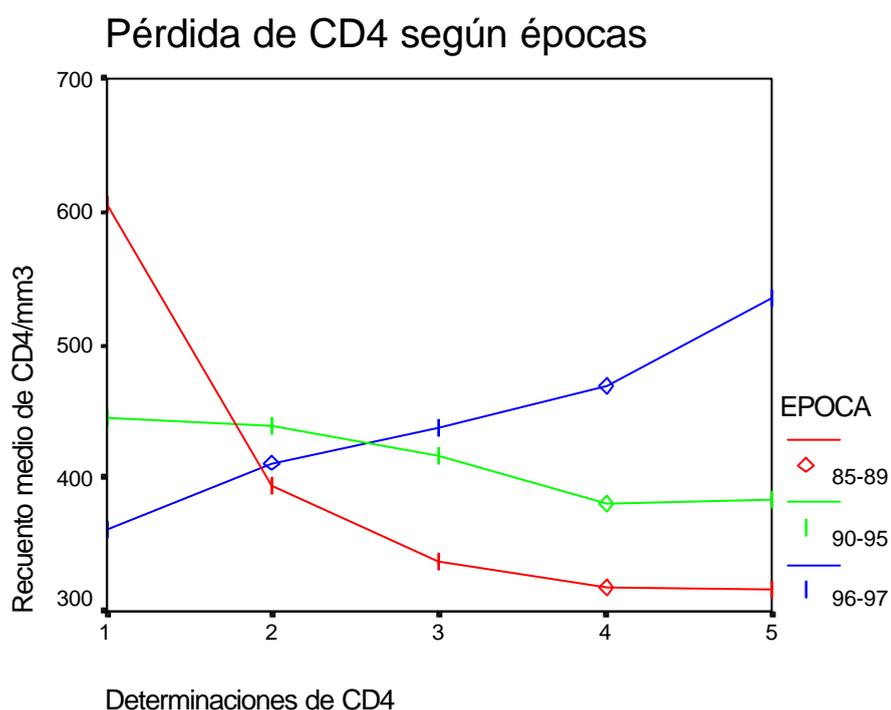


- **CD4 medios en cada enfermedad definitoria de SIDA:** en la siguiente tabla se muestra la cifra media y el intervalo de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico de las infecciones oportunistas y neoplasias.

	<i>N de casos</i>	<i>Media de CD4</i>	<i>Intervalo</i>
<i>Infecciones oportunistas</i>			
Retinitis por CMV	8	23	4-42
Infeccion por MAI	14	35	2-126
PCP	61	66	0-260
LMP	8	88	4-224
Toxoplasmosis cerebral	30	72	1-433
Criptosporidiasis	5	79	26-141
Criptococosis	18	89	4-306
Candidiasis esofágica	19	104	10-403
Tuberculosis	64	185,4	2-1446
Tuberculosis extrapulmonar	38	135	2-733
Tuberculosis pulmonar	26	247	18-1446
Neumonía recurrente	12	283	3-594
<i>Neoplasias</i>			
Linfoma no Hodgkin	8	164	17-262
Sarcoma de Kaposi	22	68	7-173

- **Pérdida de CD4 a lo largo del seguimiento:** al comparar la diferencia del recuento de CD4 a lo largo del seguimiento, observamos un descenso progresivo del recuento de CD4 a lo largo del seguimiento. Sólo la diferencia entre las dos primeras determinaciones de CD4 mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,022$).
1. *Pérdida del recuento de CD4 y épocas:* en los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89, el recuento medio de CD4 inicial fue superior al de los que iniciaron el seguimiento en las otras dos épocas,

pero la pérdida de CD4 a lo largo del seguimiento fue mayor; entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 observamos un incremento progresivo del recuento de CD4 a lo largo del tiempo. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,767$).

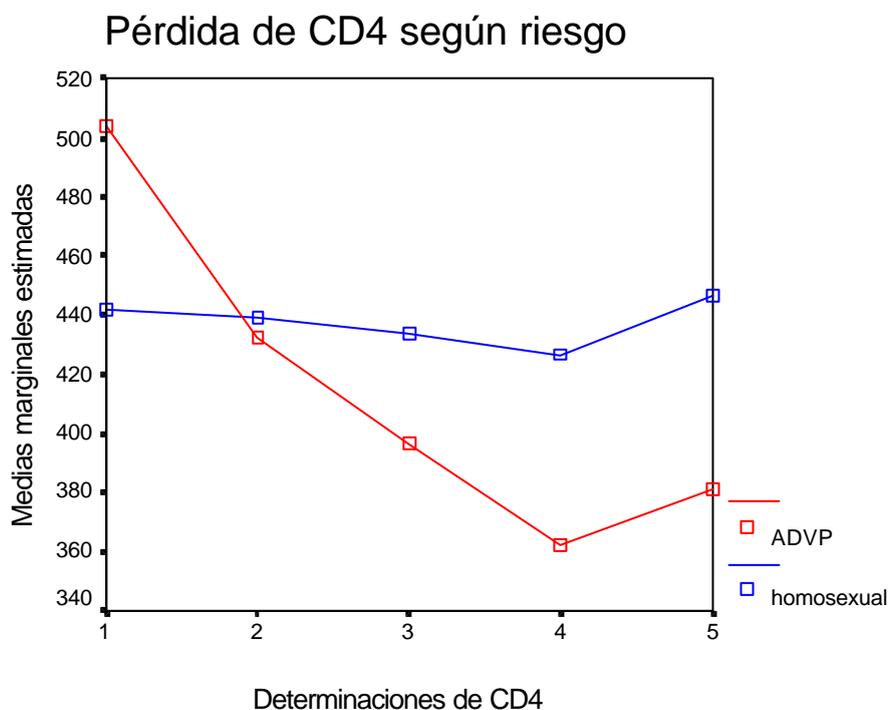


En la siguiente tabla se muestran las diferencias con significación estadística en las determinaciones de CD4 entre las distintas épocas:

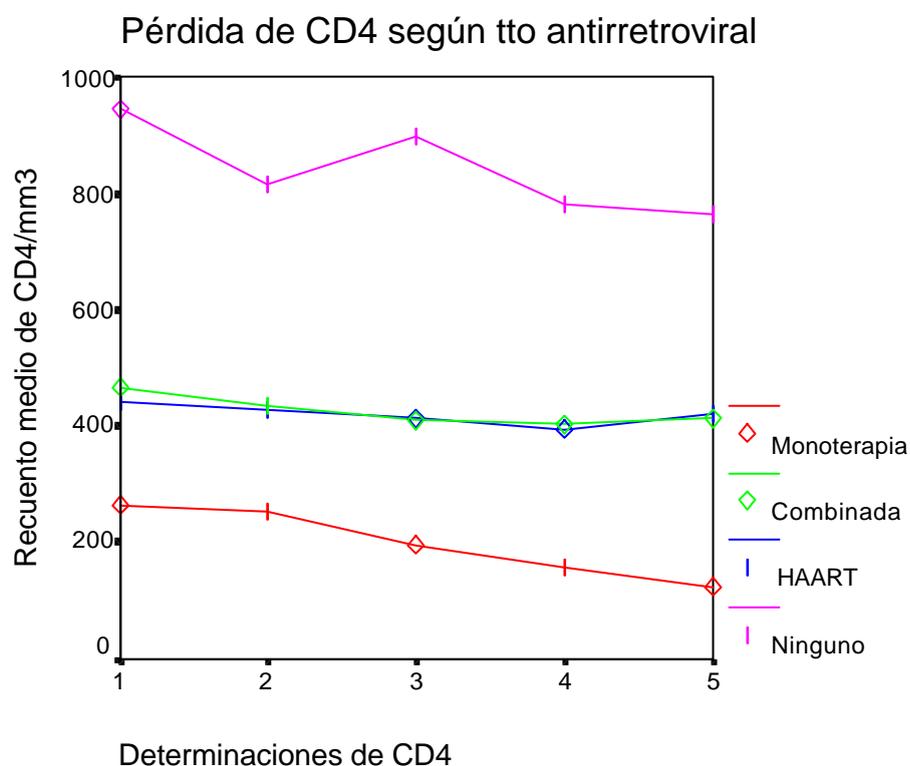
	<i>Epoca1</i>	<i>Epoca2</i>	<i>Diferencia de CD4</i> <i>Epoca 1-2</i>	<i>P</i>
CD4 1	85-89	90-95	160,76	0,079
	85-89	96-97	244,39	0,022
CD4 5	85-89	96-97	-218,61	0,010
	90-95	96-97	-151,45	0,021

<i>Epocas</i>	<i>Media CD4</i>	<i>Diferencia de CD4</i>
	<i>Inicial</i>	
85-89	605,96	-288,8 células
90-95	445,19	-64,8 células
96-97	361,57	+107,4 células

2. Pérdida del recuento medio de CD4 y actividad de riesgo: cuando analizamos la pérdida de CD4 a lo largo del tiempo entre UDVP y no UDVP observamos que en el grupo de UDVP existe una mayor pérdida de CD4 que en los no UDVP cuyo recuento se mantiene sin grandes variaciones a lo largo del tiempo; esta diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,918$). Los mismos resultados obtenemos cuando comparamos el grupo de UDVP con el de homosexuales sin encontrar, también, diferencias estadísticamente significativas ($p=0,613$).

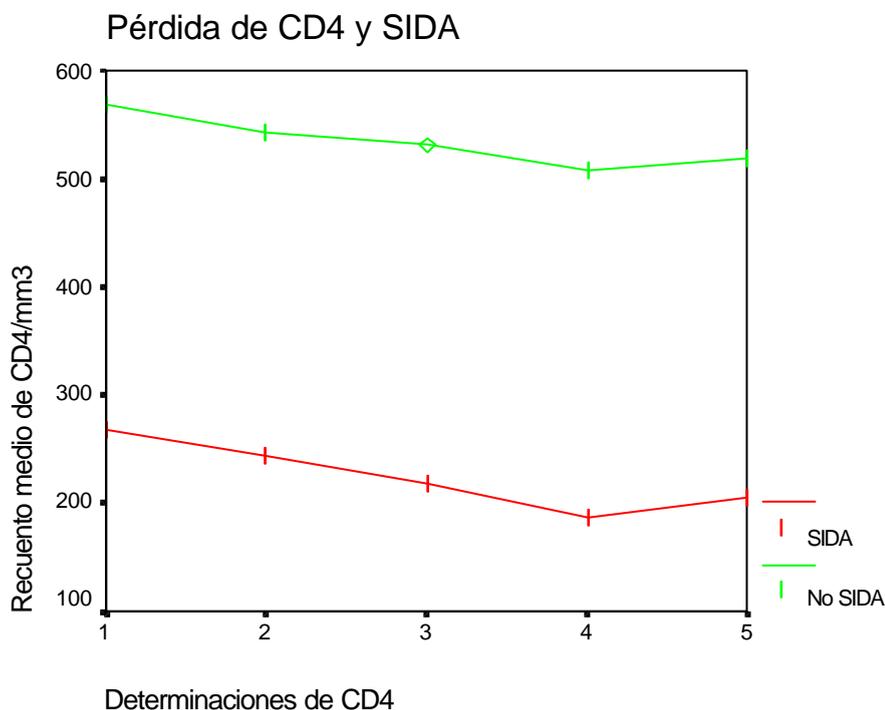


3. Pérdida del recuento medio de CD4 y tratamiento antirretroviral. Los pacientes que no llegaron a tomar tratamiento antirretroviral iniciaron seguimiento con una cifra media de CD4 más alta que el resto de los grupos pero la pérdida del recuento medio de CD4 fue más intensa. Sin embargo, los pacientes que recibieron terapia combinada y de alta eficacia comenzaron con una cifra media de CD4 menor pero el recuento se mantuvo estable a lo largo del seguimiento. Los que recibieron monoterapia exclusivamente tenían un recuento inicial de CD4 inferior al del resto de los grupos y la pérdida de CD4 fue más intensa. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).



Tratamiento	Media CD4 Inicial	Pérdida de CD4
Ninguno	946,23	180,47 células
Monoterapia	265,32	143,07 células
Combinado	466,08	52,64 células
HAART	441,73	20,38 células

2. Pérdida del recuento medio de CD4 y SIDA. El recuento medio de CD4 inicial de los pacientes que se diagnosticaron de SIDA fue menor al de los pacientes no diagnosticados de SIDA. La pérdida de CD4 en los pacientes con SIDA fue superior a la de los pacientes sin SIDA ($p < 0,001$).

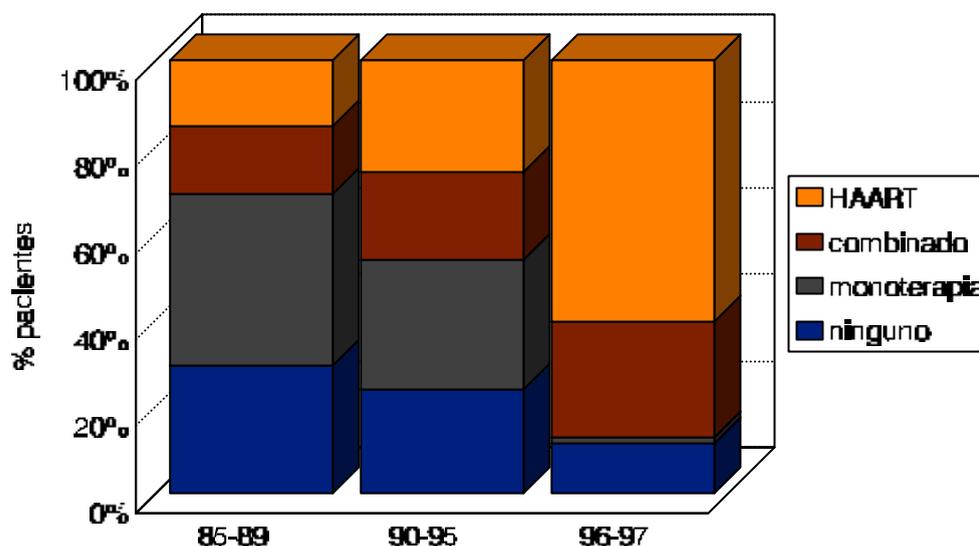


- **Tratamiento antirretroviral que llegaron a recibir a lo largo de la evolución:** de los 626 pacientes, 128 (20,4%) no tomaron ningún tratamiento antirretroviral, bien por decisión propia o porque no cumplieron

criterios inmunológicos o virológicos. De los 498 pacientes (79,6%) que tomaron tratamiento antirretroviral, 135 pacientes (27,1%) lo recibieron como *monoterapia*, 138 (27,7%) como *biterapia* y 225 (45,1%) llegaron a recibir *terapia triple*. En la siguiente tabla se muestra el número y el porcentaje de pacientes totales, de los diagnosticados de SIDA y de los no diagnosticados de SIDA, que recibieron las diferentes modalidades de tratamiento.

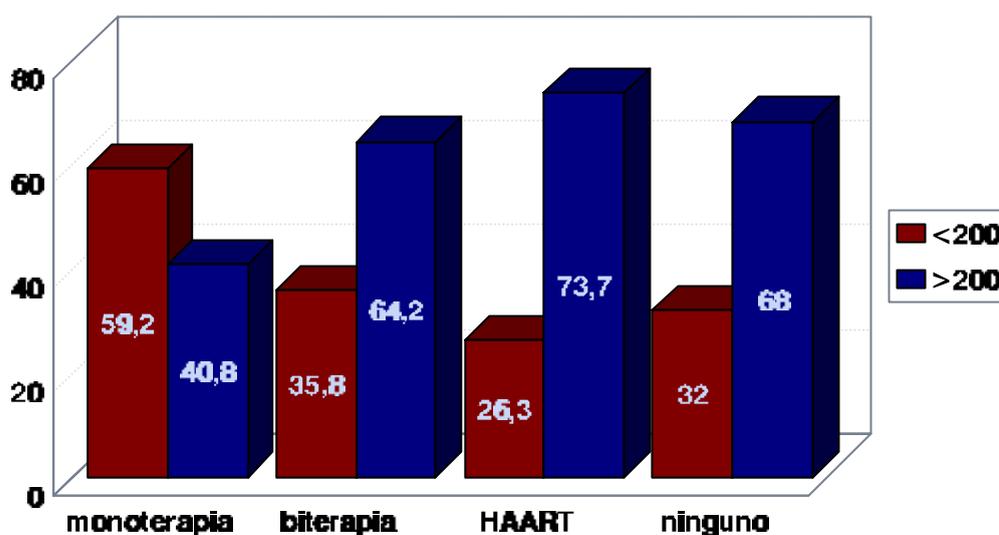
<i>Tratamiento</i>	<i>Total</i>	<i>SIDA</i>	<i>No SIDA</i>
<i>Ninguno</i>			
<i>Total</i>	128	59	69
<i>Porcentaje</i>	20,4%	22,4%	19,3%
<i>Monoterapia</i>			
<i>Total</i>	135	99	36
<i>porcentaje</i>	21,6%	36,9%	10,1%
<i>Biterapia</i>			
<i>Total</i>	138	59	79
<i>Pocentaje</i>	22%	22%	22,1%
<i>Terapia triple</i>			
<i>Total</i>	225	51	174
<i>porcentaje</i>	35,9%	19%	48,6%

1. *Tratamiento antirretroviral y épocas:* si analizamos la modalidad de tratamiento (ninguno, monoterapia, terapia combinada o tratamiento de alta eficacia) que llegaron a recibir nuestros pacientes en relación a la época de inicio del seguimiento, observamos que de los 78 pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89, el 39,7% sólo llegó a tomar monoterapia, el 29,5% no recibió ningún tratamiento, el 15,4% terapia combinada y el 15,4% llegó a tomar terapia de alta eficacia. De los 339 pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 90-95, el 29,8% sólo tomó monoterapia, el 23,9% no recibió ningún tratamiento, el 20,6% terapia combinada y el 25,7% llegó a recibir tratamiento de alta eficacia. De los 209 pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97, la mayoría (60,3%) recibieron combinaciones de alta eficacia, el 26,8% recibió terapia combinada, el 1,4% sólo recibió monoterapia y el 11,5% no recibió ningún tratamiento. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

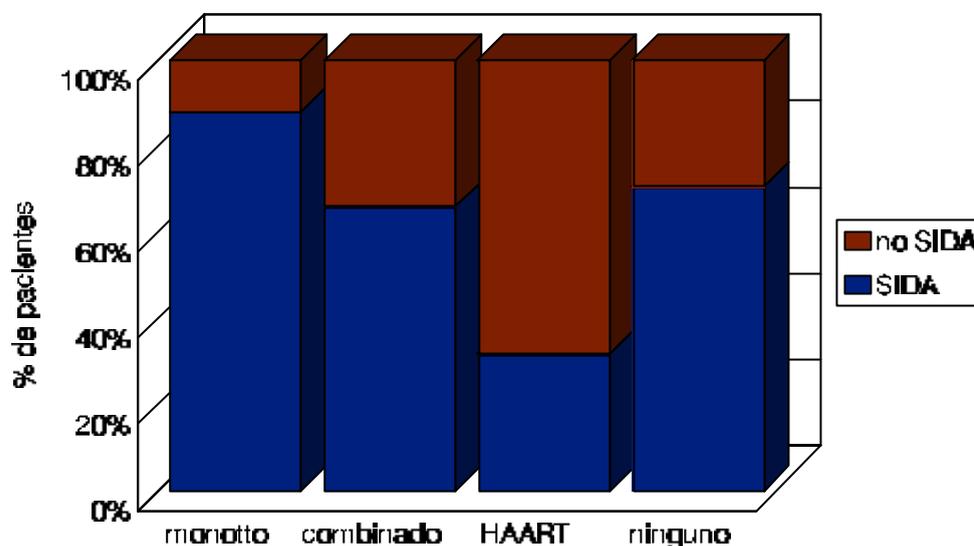


2. Tratamiento antirretroviral y actividad de riesgo: no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la modalidad de tratamiento que llegaron a recibir los distintos grupos de actividad de riesgo que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 ($p=0,426$). Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 observamos que todos los que adquirieron la infección VIH por transfusiones de hemoderivados recibieron monoterapia ($p=0,001$), mientras que los UDVP fue el grupo que con menor frecuencia llegó a recibir HAART a lo largo de la evolución (UDVP:18,3%; no UDVP:37,8%) ($p<0,001$). Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 los homosexuales y heterosexuales recibieron HAART con mayor frecuencia que los UDVP (no UDVP:75,4%; UDVP:39%)($p<0,001$).
3. Tratamiento antirretroviral y sexo: encontramos una tendencia a la significación estadística al comparar la modalidad de tratamiento recibido entre hombres y mujeres: un mayor porcentaje de hombres recibió monoterapia (23,2% vs 15,4%), sin embargo, un mayor porcentaje de mujeres no tomó tratamiento antirretroviral (26,9% vs 18,8%) ($p=0,098$).

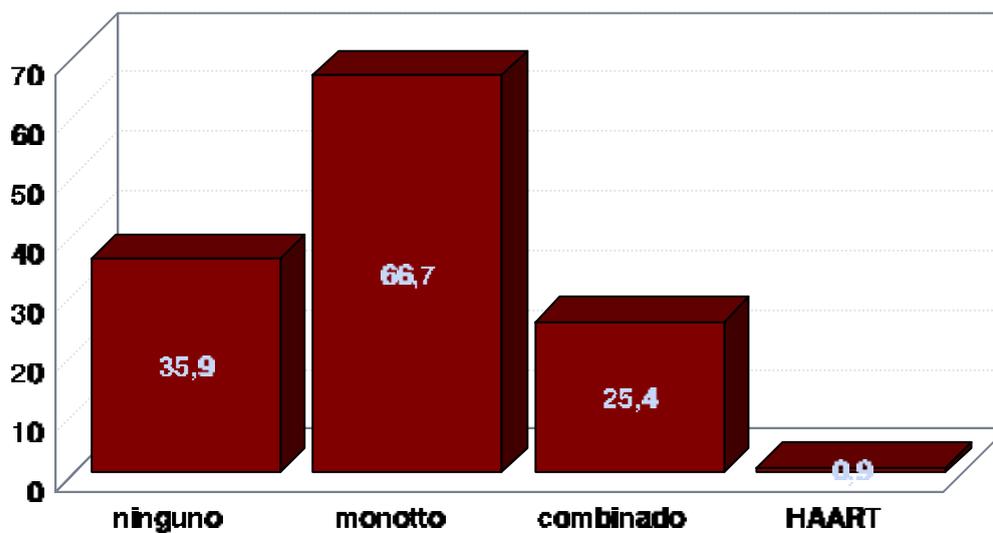
4. Tratamiento antirretroviral y CD4 iniciales: de los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células, un 59,2% sólo llegó a recibir monoterapia, un 35,8% llegó a recibir terapia combinada, un 26,3% llegó a recibir HAART y un 32% no llegó a tomar tratamiento antirretroviral ($p < 0,001$).



5. Tratamiento antirretroviral y SIDA: un 73,3% de los pacientes que sólo recibió monoterapia, un 42,8% de los que llegó a recibir tratamiento combinado, un 22,7% de los que llegó a recibir HAART y un 46,1% de los que no tomó ningún tratamiento cumplieron criterios de SIDA a lo largo de la evolución ($p < 0,001$).



6. Tratamiento antirretroviral y fallecimientos: de los pacientes que sólo llegaron a recibir monoterapia falleció un 66,7%, de los pacientes que llegaron a recibir terapia combinada falleció un 25,4%, de los que no tomaron tratamiento falleció un 35,9% y sólo 2 pacientes (0,9%) de los pacientes que llegaron a recibir HAART fallecieron ($p < 0,001$).

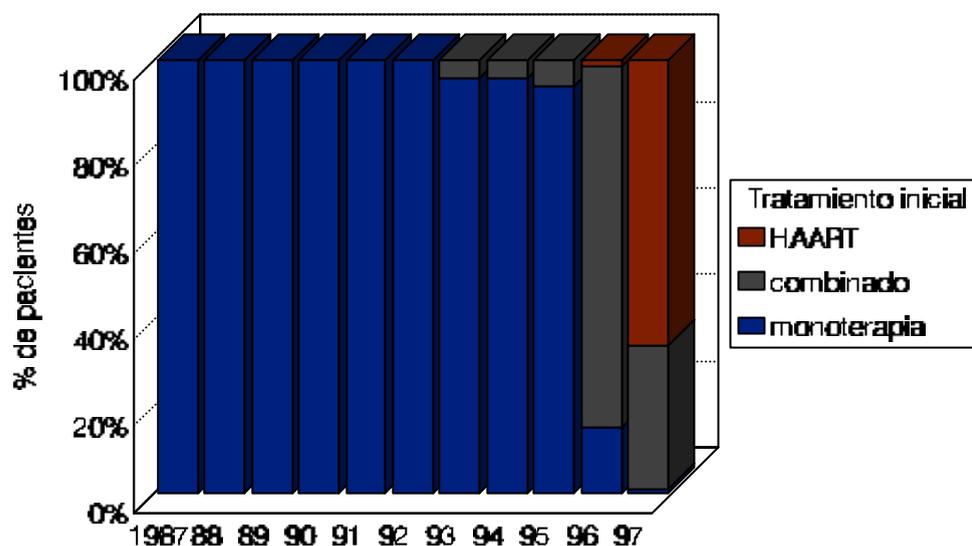


7. Causas que motivan el cambio del tratamiento antirretroviral: el 71,1% de los pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral lo tomaron correctamente. A 324 pacientes se les cambió a una segunda línea de tratamiento; la causa principal de cambio de tratamiento fue el deterioro inmunológico en un 41,4%. El resto de causas se describe en la siguiente tabla.

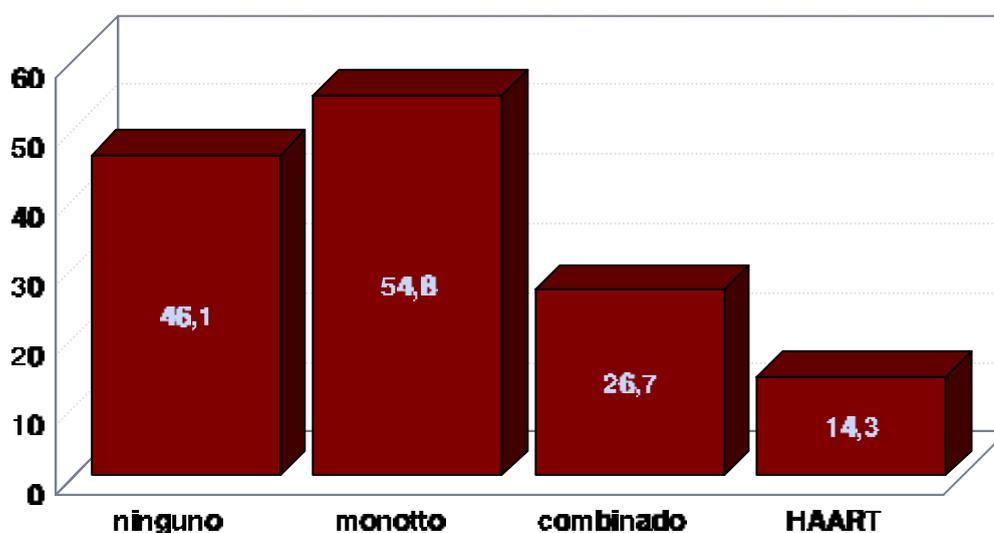
Tabla: Causas de cambio del tratamiento antirretroviral inicial

<i>MOTIVO DEL CAMBIO</i>	<i>Porcentaje</i>
Deterioro inmunológico	41,4
Criterios virológicos	19,1
Deterioro físico	3,4
Efectos secundarios	19,1
Interacciones con otros fármacos	1,2
Embarazo	0,6
Abandono	15,1

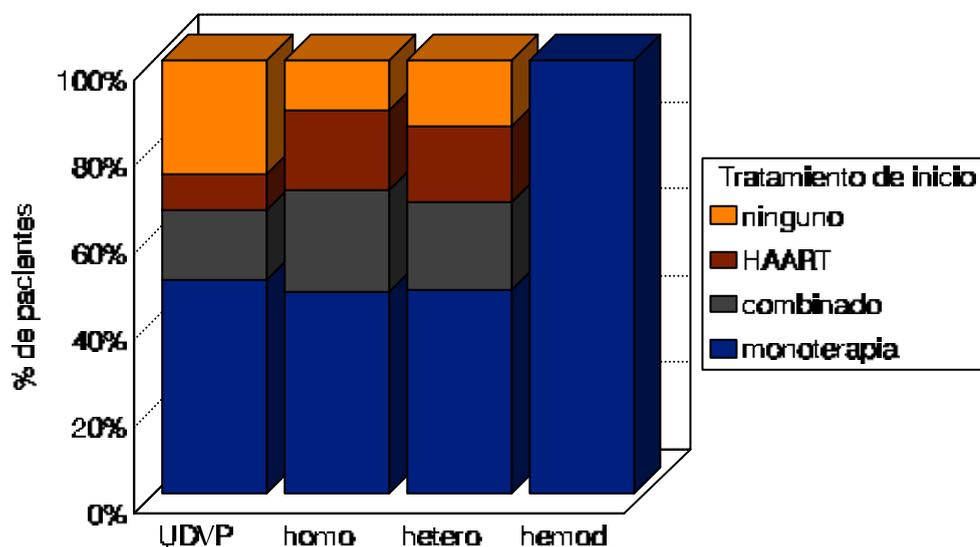
- **Tratamiento antirretroviral de inicio.** El 48,7% (305) de los pacientes iniciaron tratamiento con un solo fármaco, el 18,5% (116) con terapia combinada, el 12,3% (77) con combinaciones de alta eficacia y un 20,4% (128) no recibieron tratamiento antirretroviral a lo largo de la evolución.
 1. Modalidad de tratamiento que han recibido nuestros pacientes como terapia de inicio en los diferentes años: entre los años 1987 y 1992 todos nuestros pacientes comenzaban tratamiento con un sólo fármaco; desde el año 1993 hasta 1995 la mayoría de los pacientes iniciaron tratamiento con un sólo fármaco; a partir de 1996 los pacientes iniciaban tratamiento con terapia combinada y a finales de 1996 comenzamos a utilizar tratamiento combinado altamente eficaz con inhibidores de las proteasas. En el año 1997 el 66,1% de los pacientes que iniciaban tratamiento lo hacían con terapia combinada de alta eficacia.



2. Tratamiento de inicio y SIDA: un 54,8% de los pacientes que iniciaron el tratamiento con monoterapia, un 46,1% de los que no tomaron tratamiento, un 26,7% de los que lo hicieron con terapia combinada, y sólo un 14,3% de los que iniciaron el tratamiento con combinaciones de alta eficacia desarrollaron criterios de SIDA a lo largo del seguimiento ($p < 0,001$). Un 14,3% de los pacientes que iniciaron tratamiento con HAART desarrollaron criterios de SIDA frente a un 46,8% de los que no recibieron HAART ($p < 0,001$).



3. Tratamiento de inicio y actividad de riesgo: entre los UDVP un 49,5% inició tratamiento con monoterapia, un 16,1% con terapia combinada, un 8,2% con combinaciones de alta eficacia y un 26,2% no tomaron tratamiento antirretroviral; entre los homosexuales un 46,4% inició tratamiento con monoterapia, un 23,8% con terapia combinada, un 18,5% con combinaciones de alta eficacia y un 11,3% no tomaron tratamiento antirretroviral; entre los heterosexuales un 47,1% inició tratamiento con monoterapia, un 20,2% con terapia combinada, un 17,3% con combinaciones de alta eficacia y un 15,4% no tomaron tratamiento antirretroviral; todos los que adquirieron la infección VIH por transfusiones iniciaron tratamiento con monoterapia (y no recibieron otras modalidades de tratamiento posterior). Un 8,2% de los UDVP recibió HAART como tratamiento inicial frente a un 18,5% de los homosexuales ($p=0,001$).



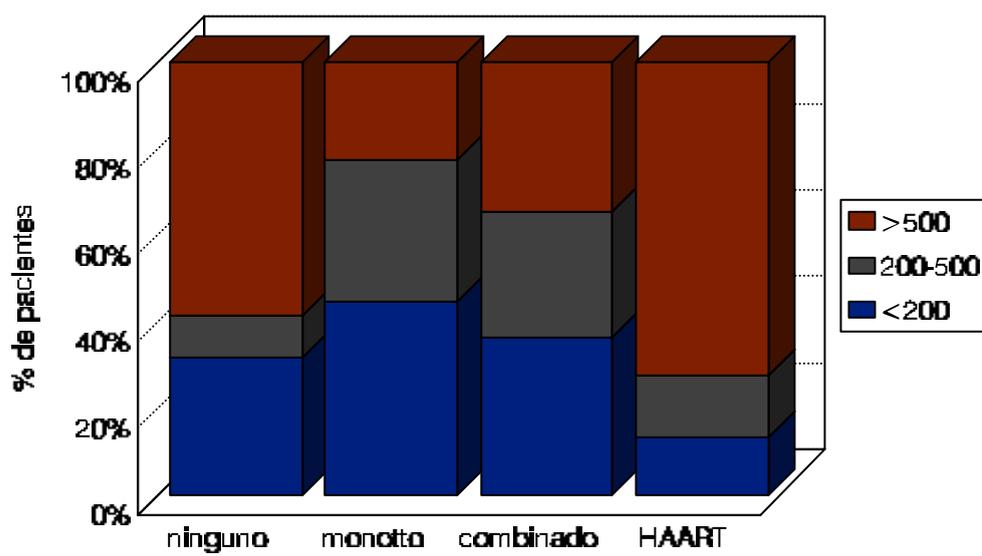
No encontramos diferencias entre la modalidad de tratamiento con el que iniciaron el tratamiento los pacientes de los distintos grupos de riesgo que iniciaron el seguimiento en la épocas 85-89 y 96-97. Entre los UDVP que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 encontramos que un mayor porcentaje de UDVP no recibió

tratamiento y un mayor porcentaje de no UDVP inició tratamiento en la época siguiente con HAART: entre los UDVP, un 61,6% inició tratamiento con monoterapia, un 4,3% con terapia combinada, un 2,4% inició tratamiento con HAART y el 31,7% no recibió ningún tratamiento; en los grupos no UDVP un 74,8% inició tratamiento con monoterapia, un 6,3% con terapia combinada, un 5,6% inició tratamiento con HAART y un 6,2% no recibió ninguna modalidad de tratamiento ($p < 0,001$).

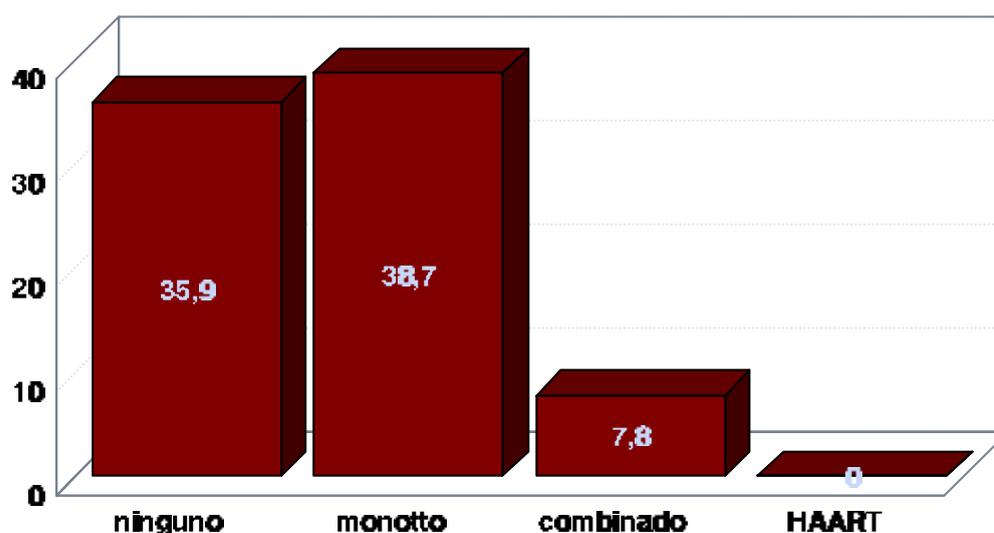
4. Tratamiento de inicio y sexo: no encontramos diferencias entre los hombres y las mujeres en la modalidad de tratamiento con el que iniciaron tratamiento antirretroviral ($p = 0,218$).
5. Tratamiento de inicio y edad: los pacientes que iniciaron tratamiento combinaciones con o sin inhibidores de las proteasas tenían mayor edad que el resto de los pacientes: los pacientes que iniciaron tratamiento con monoterapia tenían una edad media inicial de $32,7 \pm 8,5$ años, la de los que iniciaron tratamiento con terapia combinada fue $35,7 \pm 9,5$ años, de los que lo hicieron con combinaciones de alta eficacia fue $34,7 \pm 8,4$ años y la de los que no recibieron tratamiento fue $32,3 \pm 8,7$ días ($p = 0,004$).
6. Tratamiento antirretroviral de inicio y CD4 iniciales: los pacientes que iniciaron tratamiento con combinaciones de alta eficacia y los que no tomaron tratamiento tenían un recuento inicial de CD4 mayor que las otras dos modalidades de tratamiento: la cifra media inicial de CD4 de los pacientes que no recibieron ningún tratamiento antirretroviral fue $632,8 \pm 538$ células, de los que iniciaron tratamiento con un sólo fármaco fue $324,6 \pm 316,3$ células, de los que iniciaron tratamiento combinado fue $406,97 \pm 392,1$ células y de los que iniciaron tratamiento con HAART fue $719,09 \pm 430,3$ células ($p < 0,001$). Un

13,2% de los que iniciaron tratamiento con HAART tenía un recuento de CD4 inicial menor de 200 células y un 86,8% tenía un recuento mayor de 200 células ($p < 0,001$).

De los pacientes que no tomaron tratamiento la mayoría tenían más de 500 CD4 (el 58,8% tenían un recuento inicial de CD4 mayor de 500/mm³), de los que iniciaron tratamiento con monoterapia (época 85-89 y 90-95) el 44,5% tenían un recuento inicial de CD4 menor de 200; de los pacientes que iniciaron tratamiento combinado sin inhibidores de proteasas la mayoría tenían un recuento inicial de CD4 mayor de 200 CD4: el 36,2% tenían < 200 CD4/mm³, el 29,3% entre 200-500 CD4/mm³ y el 34,5% más de 500 CD4/mm³; los pacientes que iniciaron tratamiento con combinaciones de alta eficacia, la mayoría (72,4%) lo hicieron con una cifra de CD4 mayor de 500/mm³. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).



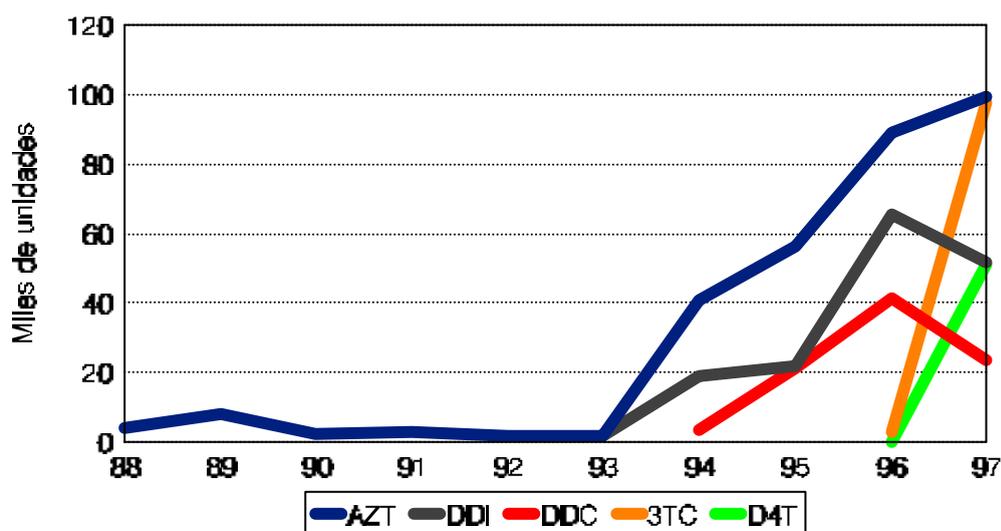
7. Tratamiento de inicio y fallecimientos: de los pacientes que no recibieron tratamiento falleció un 35,9%, de los que iniciaron tratamiento con monoterapia falleció un 38,7%, de los que lo iniciaron con terapia combinada falleció un 7,8%, y de los que iniciaron terapia con HAART ninguno había fallecido cuando se cerró el estudio ($p < 0,001$).

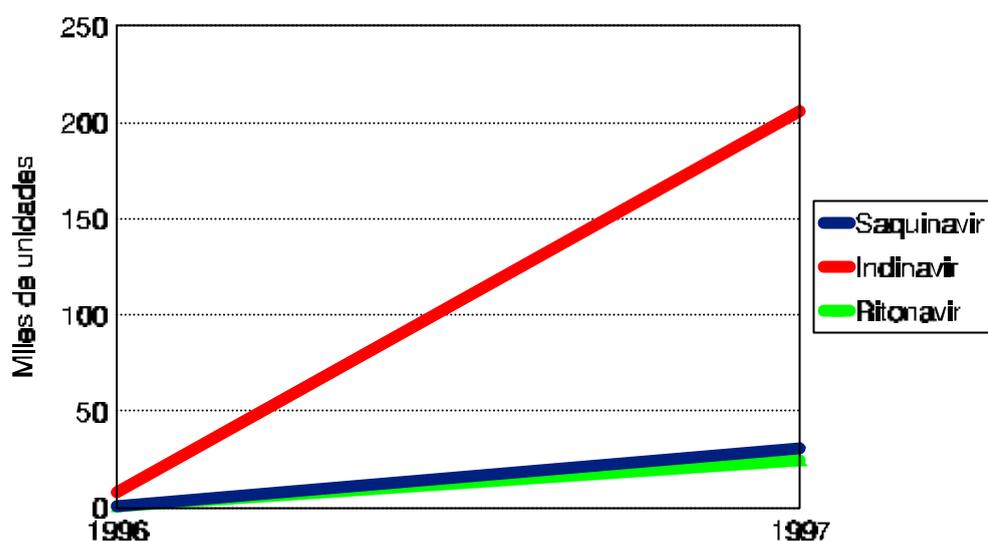


8. Pacientes que no recibieron tratamiento antirretroviral: no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de las distintas actividades de riesgo que no recibieron tratamiento antirretroviral en las épocas 85-89 y 96-97. Entre los que iniciaron el seguimiento en la épocas 90-95 un 73,2% de los pacientes que no recibieron tratamiento antirretroviral eran UDVP y un 26,8% eran no UDVP ($p < 0,001$).

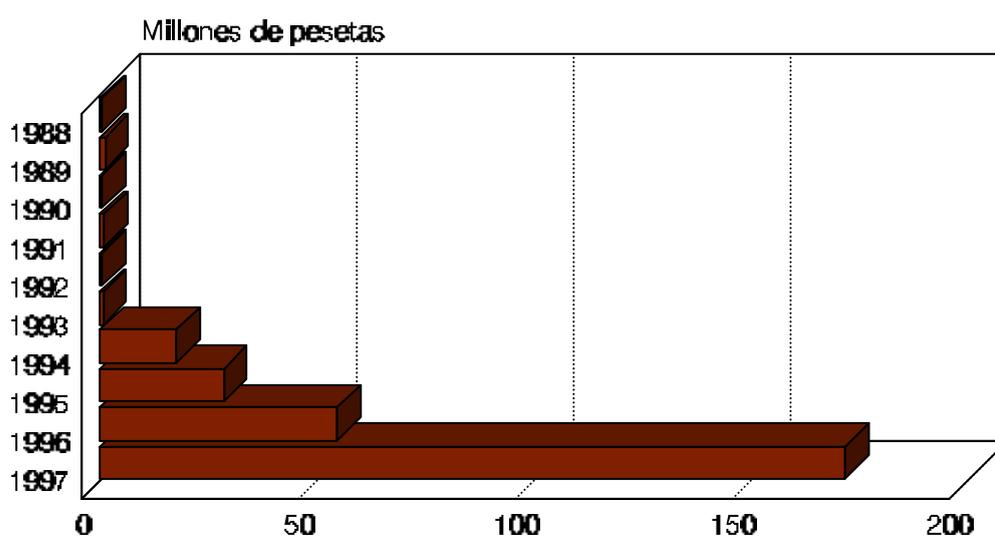
Un 69,6% de los pacientes que no tomaron ningún tratamiento antirretroviral eran UDVP, un 16,5% homosexuales y un 14,9% heterosexuales. Un 26,2% de los UDVP no recibió tratamiento antirretroviral frente al 12,7% de los no UDVP ($p < 0,001$). Un 29,5% de los que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 fueron naive, frente al 23,9% de la época 90-95 y el 11,5% de la época 96-97 ($p < 0,001$).

Gastos por unidades de tratamiento antirretroviral: en 1988 se comienza a dispensar zidovudina en nuestro hospital, en 1993 se comienza a dispensar DDI y en 1994 DDC. En los años 1992 y 1993, parte de la medicación de uso ambulatorio prescrita a nuestros pacientes provenía del Hospital Nuestra señora de la Candelaria, por acuerdo del INSALUD con el Hospital Universitario. A partir del año 1993 se incrementa de forma importante el uso de fármacos antirretrovirales. En el año 1996 la Farmacia de nuestro hospital comienza a dispensar 3TC y D4T y, a finales del mismo año, los inhibidores de proteasas.





Los gastos económicos en antirretrovirales comienzan a incrementarse a partir del año 1994, desde 17 hasta 54 millones en 1996. En el año 1997 el gasto anual de antirretrovirales fue aproximadamente de 172 millones de pesetas, coincidiendo con la generalización del uso de combinaciones de fármacos con inhibidores de proteasas.

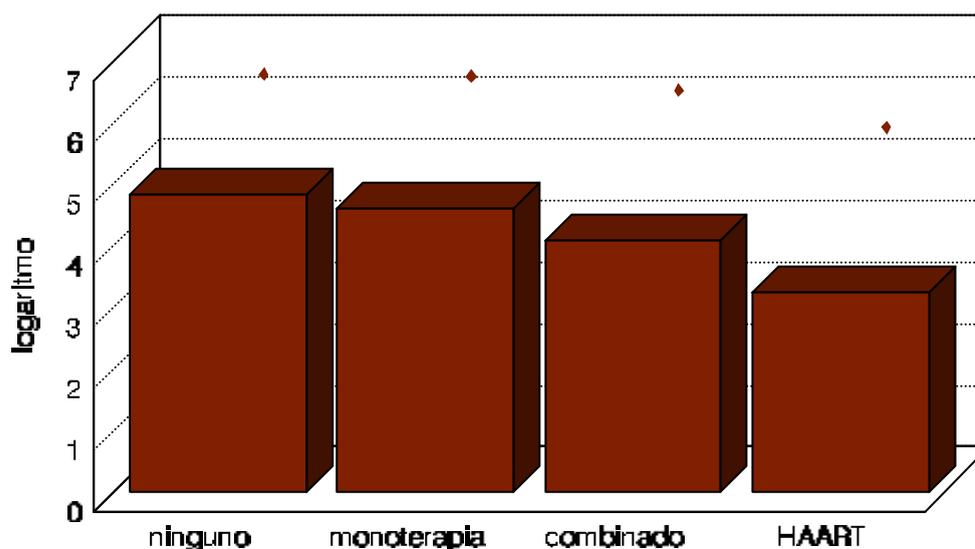


- **Carga viral:** la carga viral media que tenían los pacientes cuando comenzó a realizarse la técnica en nuestro hospital fue de 404322.86 ± 60399.79 copias/ml (rango: <400 -10439537).

En la siguiente tabla se muestra la distribución del logaritmo de la primera carga viral realizada a nuestros pacientes. Un 7,8% (25) de los pacientes en los que se realizó una primera determinación de la carga viral, tenía una viremia indetectable por PCR.

<i>Logaritmo</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
2	10	3,1
3	58	18,2
4	111	34,8
5	79	24,8
6	35	11
7	1	0,3

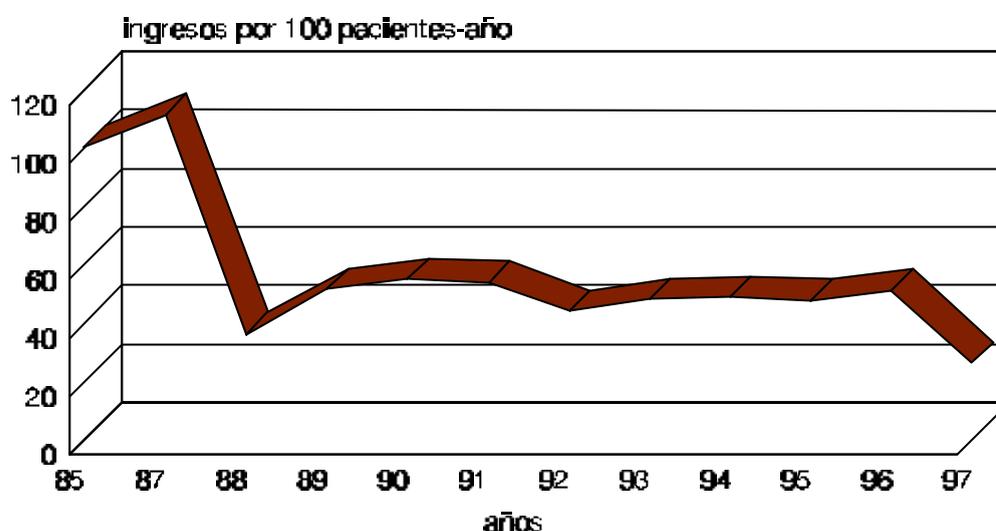
1. Carga viral inicial y tto antirretroviral: la primera determinación de la carga viral fue mayor en los pacientes que no recibían tratamiento antirretroviral y menor en los que recibían terapia de alta eficacia: el logaritmo de la carga viral de los que no estaban recibiendo tratamiento fue $4,8 \pm 1,2$ log, el de los que estaban recibiendo monoterapia fue $4,6 \pm 1,4$ log, el de los que estaban recibiendo terapia combinada fue $4,08 \pm 1,7$ log y el de los que ya estaban recibiendo terapia de alta eficacia fue $3,2 \pm 1,9$ log ($p < 0,001$).



2. Carga viral inicial y actividad de riesgo: la primera determinación de la carga viral en los UDVP fue $4,06 \pm 1,7$ log y en los grupos no UDVP fue $4,6 \pm 1,3$ log ($p=0,004$); en los homosexuales la viremia inicial fue $4,6 \pm 1,4$ log, superior a la del resto de los grupos que fue $4,2 \pm 1,6$ log ($p=0,038$).

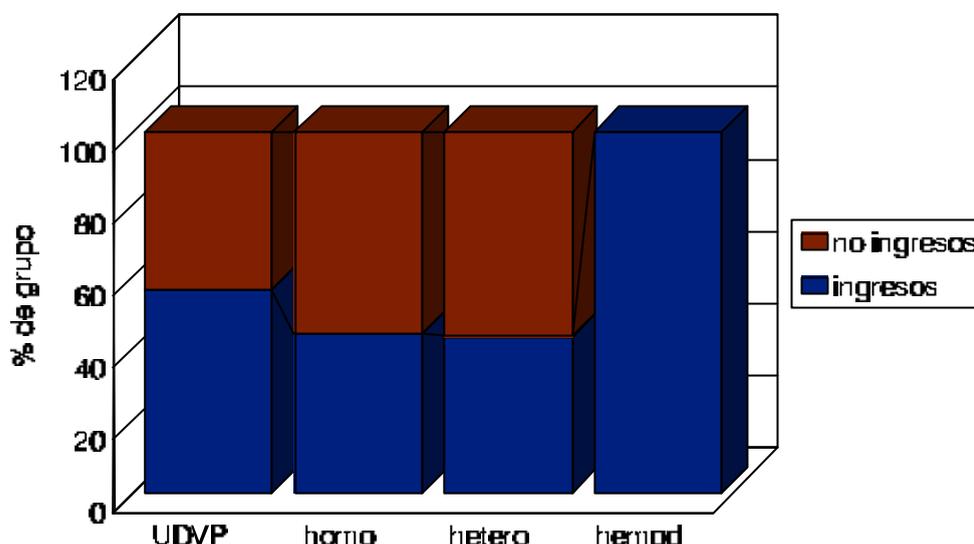
3. Carga viral y sexo: no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la cuantificación de la primera carga viral entre hombres y mujeres ($p=0,597$).
 4. Carga viral y SIDA: la carga viral inicial de los pacientes que desarrollaron SIDA fue mayor que la de los que no llegaron a cumplir criterios de SIDA: la carga viral inicial en los pacientes que desarrollaron criterios de SIDA fue $4,7 \pm 1,7$ log y la de los pacientes que no cumplieron criterios de SIDA fue $4,3 \pm 1,5$ ($p=0,034$).
 5. Carga viral y recuento de CD4 inicial: la cifra absoluta de la viremia en los pacientes que comenzaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células/ mm^3 fue superior a la de aquellos que iniciaron seguimiento con un recuento de CD4 mayor a $200/\text{mm}^3$ ($p=0,001$).
- **Ingresos**: 296 pacientes (47,3%) no han precisado ingreso. De los 330 pacientes (52,7%) que ingresaron, 172 (52,12%) lo hicieron en una única ocasión, 65 (19,6%) en dos ocasiones y el resto ha tenido 3 o más ingresos. Hemos constatado 731 ingresos en total desde el inicio de la epidemia.
1. Ingresos y épocas: en la época 85-89 la incidencia media anual de ingresos fue de 59,6%, en la época 90-95 fue de 49,3% y en la época 96-97 fue de 38,5%. Observamos un descenso de la incidencia de ingresos en el año 1997 con respecto a años anteriores.

	85	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97
<i>Incidencia ingresos (%)</i>	100	111	35,8	51,3	54,8	53,9	43,7	47,6	48,6	47,4	50,9	26

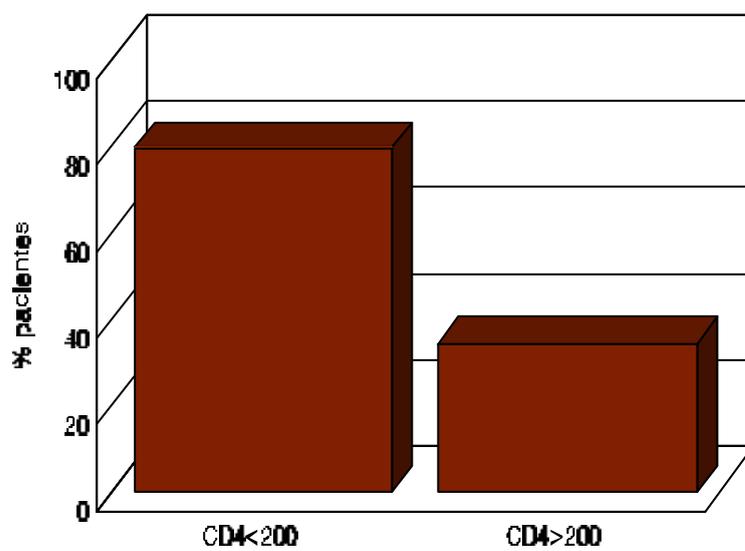


No observamos diferencias estadísticamente significativas en la media de días de la estancia hospitalaria en los distintos años o épocas, aunque observamos un descenso de días de estancia media en la última época (85-89: $30,5 \pm 23,9$ días; 90-95: $26,6 \pm 25,09$ días; 96-97: $19,8 \pm 2,5$ días ($p=0,242$)). La estancia media global fue $21,07 \pm 1,15$ días.

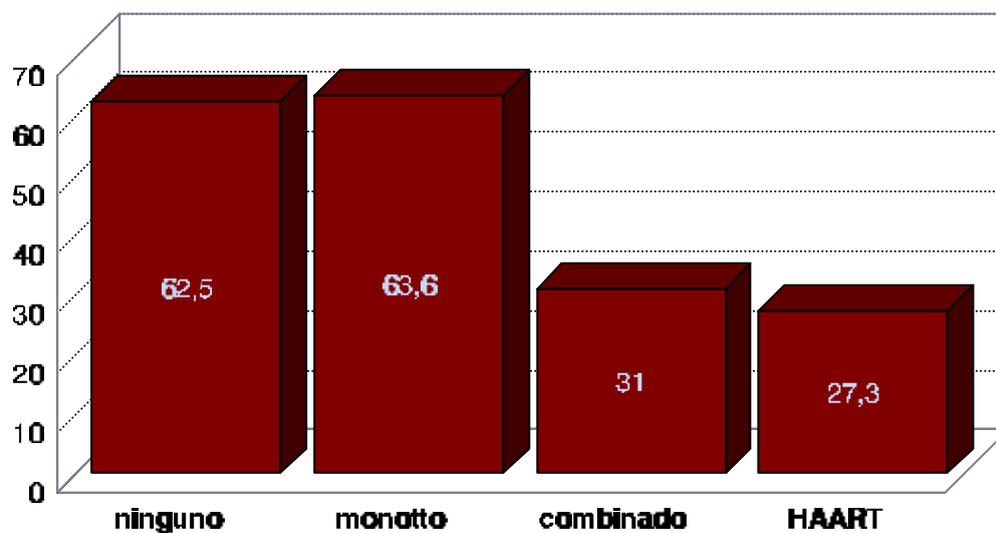
2. Ingresos y actividad de riesgo: un 56,3% de los UDVP ingresó en alguna ocasión, frente al 44,04% de los homosexuales y al 43,26% de los heterosexuales. Todos los pacientes que se infectaron por hemoderivados ingresaron en alguna ocasión. Observamos que el grupo de homosexuales ingresaron con una menor frecuencia que el resto de los grupos ($p=0,077$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el número de ingresos de los UDVP cuando lo comparamos con el resto de los grupos.

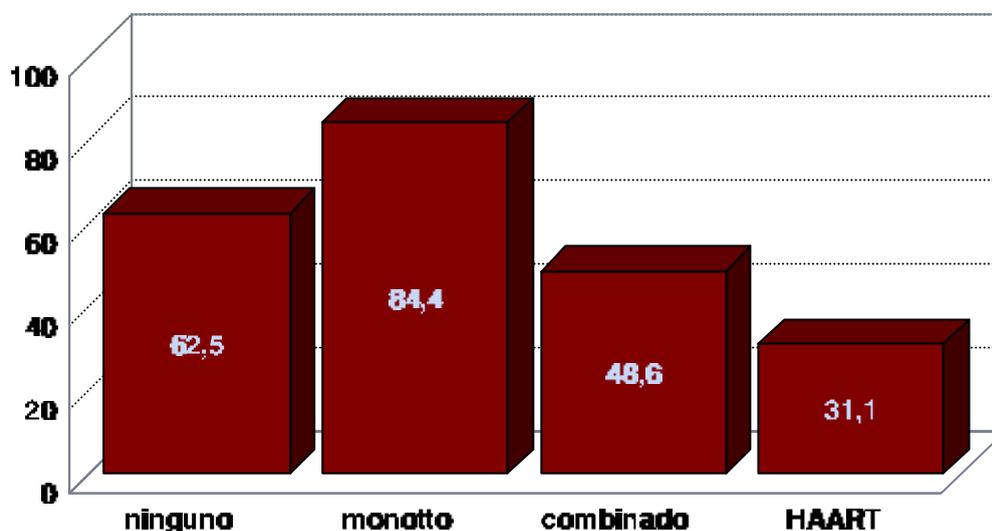


3. Ingresos y recuento de CD4 al inicio: el descenso de CD4 ocasionó un mayor número de ingresos: el 80,1% de los pacientes con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células ingresó en alguna ocasión, mientras que sólo ingresó el 34,4% de los que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 mayor de 200 células ($p < 0,001$). El recuento medio de CD4 de los pacientes que ingresaron fue $307,5 \pm 385,6$ células y el de los que no ingresaron fue $584,4 \pm 403,8$ células ($p < 0,001$).

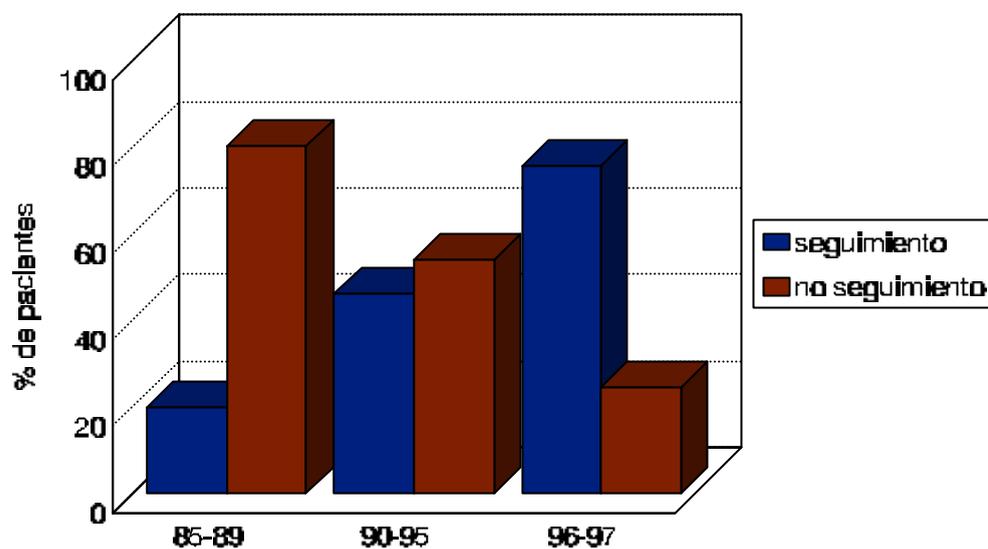


4. Ingresos y tratamiento antirretroviral: los pacientes que llegaron a recibir a lo largo de la evolución o iniciaron tratamiento antirretroviral con HAART ingresaron menos que los que recibieron otras modalidades de tratamiento. El 62,5% de los que no tomaron tratamiento antirretroviral, el 84,4% de los pacientes que recibieron sólo monoterapia, el 48,6% de los que recibieron terapia combinada y el 31,1% de los que llegaron a recibir HAART ingresó en alguna momento a lo largo de la evolución ($p < 0,001$). El 63,6% de los que iniciaron el tratamiento con un sólo fármaco, el 31% de los que iniciaron el tratamiento con terapia combinada y el 27,3% de los que iniciaron el tratamiento con HAART ingresó en alguna ocasión ($p < 0,001$).

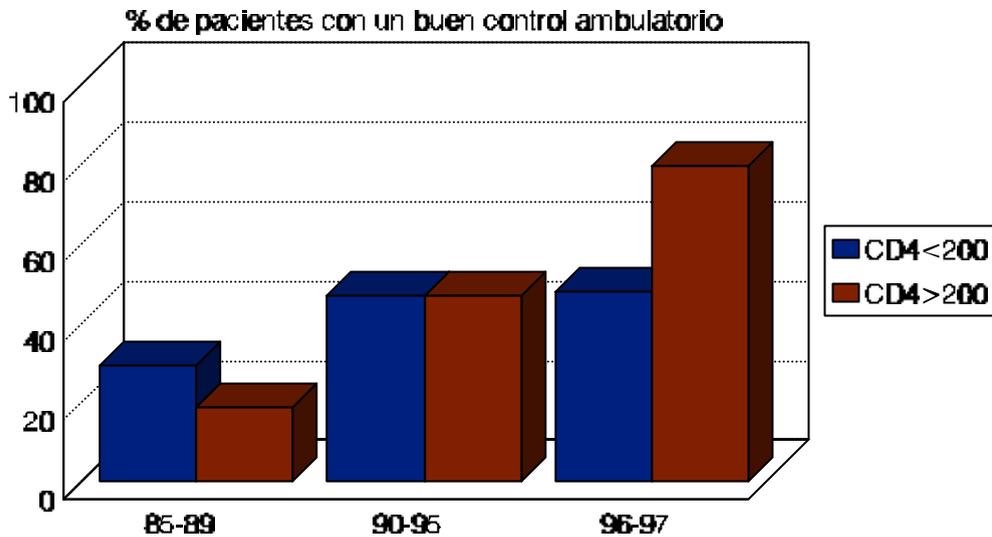




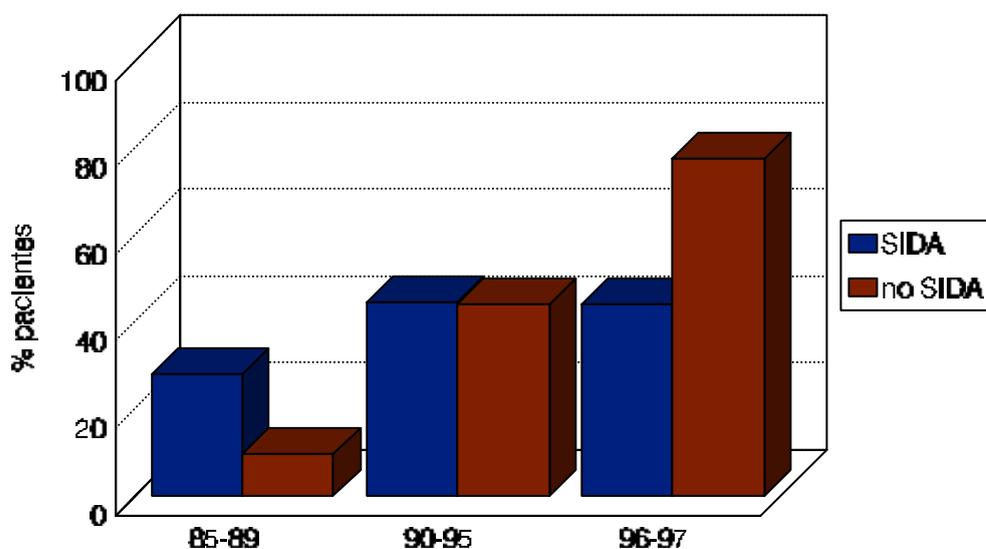
- **Seguimiento ambulatorio:** 290 (52,8%) de nuestros pacientes han sido vistos al menos tres veces al año, durante todo este tiempo, en consultas externas de nuestro hospital, mientras que 259 (41,4%) no acudieron regularmente a los controles ambulatorios. De este análisis se eliminaron los pacientes que habían fallecido en un periodo inferior a un año después de iniciar el seguimiento en nuestro hospital (77 pacientes, 12,3%).
 1. Seguimiento y sexo: el 53,7% de los varones y un 46,3% de las mujeres acudieron a seguimiento ambulatorio continuado sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa ($p=0,427$).
 2. Seguimiento y actividad de riesgo: el 26,6% de los UDVP, el 75,6% de los homosexuales, el 70,2% de los heterosexuales y el 50% de los que adquirieron la infección por transfusión de hemoderivados (2 pacientes) realizó un buen control ambulatorio. El grupo con un mejor control fue el de los homosexuales ($p<0,001$).
 3. Seguimiento y épocas: de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 el 75,7% tuvo un buen control ambulatorio, porcentaje superior al del resto de las épocas (85-89: 20%; 90-95: 45,9%) ($p<0,001$).



Si analizamos estos datos según el recuento inicial de CD4, observamos que entre los pacientes con un recuento inicial de CD4 mayor de 200 CD4/mm³, un 18,8% de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89, un 46,7 % de la época 90-95 y un 79,3% de la época 96-97 hicieron un buen control ambulatorio ($p < 0,001$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación al control ambulatorio entre las distintas épocas en los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células ($p = 0,366$).



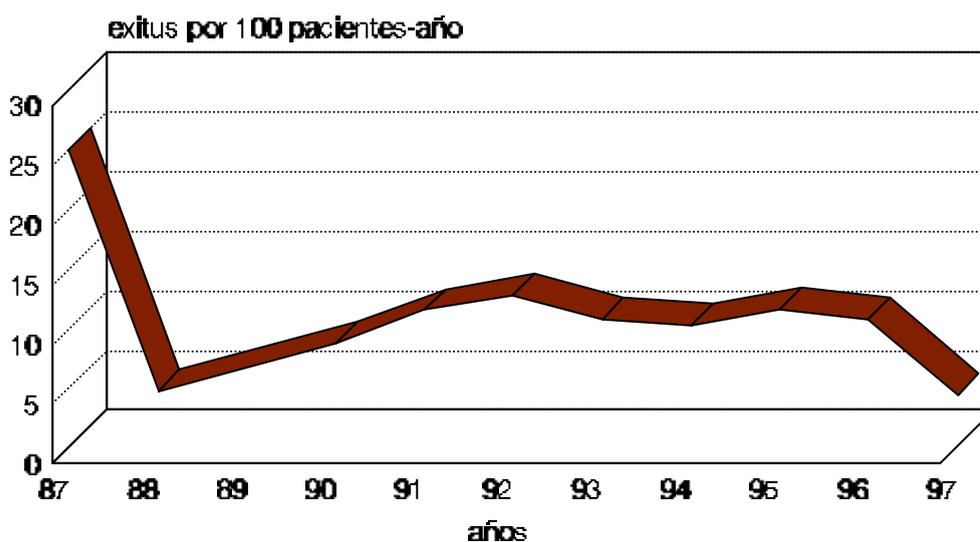
No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento ambulatorio entre los pacientes con SIDA de las distintas épocas ($p=0,170$). En los pacientes no diagnosticados de SIDA, un 9,5% de los que iniciaron el seguimiento en la época 85-89, un 43,9% de la época 90-95 y un 77,6% de la época 96-97 hicieron un buen control ambulatorio ($p<0,001$).



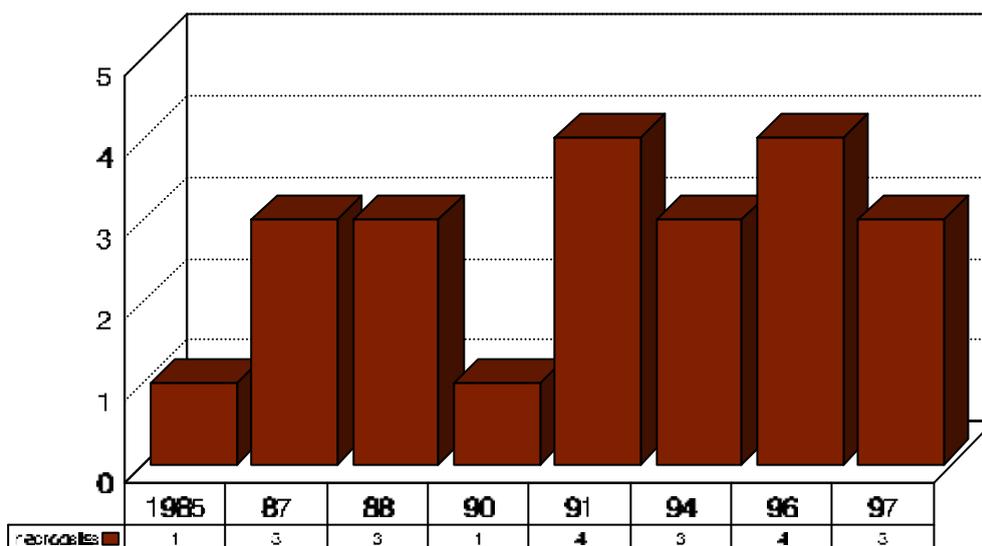
- **Fallecimientos:** 168 de los pacientes estudiados han fallecido (26,8%), mientras que 458 continuaban vivos en el momento de cerrar el estudio. De los pacientes fallecidos, el 86,1% estaba diagnosticado de SIDA y el 13,9% no cumplía criterios de SIDA.

1. Fallecimientos y año de inicio/épocas: a partir de 1991 observamos una incidencia de fallecimientos más menos estable a lo largo del tiempo hasta que en el año 1997 desciende la incidencia de muertes de forma importante ($p < 0,001$). La incidencia media anual de fallecimientos de la época 85-89 fue un 25,9%, de la época 90-95 un 10,9% y de la época 96-97 un 7,6%.

	85	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97
Incidencia exitus (%)	100	25	4,8		8,8	11,5	12,7	10,8	10,3	11,6	10,8	4,4



- **Necropsias.** En nuestro hospital se han practicado 22 necropsias en pacientes con infección VIH en los años estudiados. La distribución del número de autopsias por años se muestra en el siguiente gráfico.



Coinfecciones.

- **Sífilis:** 39 pacientes (7,3%) recibieron tratamiento para sífilis.

A 536 pacientes se les realizó al menos una determinación de VDRL; de éstos, en 100 casos (18,7%) fue positiva. La determinación del FTA sólo se realizó en 120 pacientes de los cuales en 44 (36,7%) fue positiva.

1. VDRL y años: observamos un descenso progresivo de la incidencia de VDRL positivo a lo largo de la evolución. Este dato se refleja en el gráfico de la página 161.

	85	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97
Incidencia	100	100	71,8	36,1	37,6	29,5	33,5	34,9	29,3	32	35,2	23,4
VDRL+ (%)												

2. VDRL y actividad de riesgo: en los usuarios de drogas por vía parenteral se observó un mayor porcentaje de VDRL positivo que en el resto de los

grupos: el 27,4% de los UDVP tuvieron un VDRL positivo, frente al 9,2% de los homosexuales y al 7,9% de los heterosexuales ($p < 0,001$).

Entre los que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 un 56,9% de los UDVP y un 14,3% de los homosexuales tenían VDRL positivo ($p = 0,050$). Entre los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 un 26,4% de los UDVP y un 15,3% de los homosexuales tenían VDRL positivo ($p = 0,066$). Entre los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 un 4,7% de los UDVP y un 4,6% de los homosexuales tenían VDRL positivo ($p = 0,619$).

3. Resultados del VDRL y sexo: los varones tuvieron un porcentaje de VDRL positivo ligeramente superior al de las mujeres (19,1% vs 17,1%), sin alcanzar significación estadística ($p = 0,637$). En los hombres, los UDVP presentaban un mayor porcentaje de VDRL positivo que los homosexuales y los heterosexuales ($p < 0,001$); en las mujeres, el porcentaje de VDRL positivo fue también mayor en las UDVP, con una tendencia a la significación ($p = 0,057$).
4. Resultados del VDRL y CD4 iniciales: no encontramos diferencias entre el grado de inmunosupresión y los resultados del VDRL ($p = 0,786$).
5. Evolución del resultado del VDRL: al 58,3% de los pacientes con VDRL positivo se les negativizó el mismo a lo largo de la evolución. Por otro lado, al 6,9% de los pacientes con VDRL negativo se les objetivó un resultado positivo en una determinación posterior ($p < 0,001$).
6. Falsos positivos de la determinación de VDRL: el 38,3% de los pacientes con VDRL positivo tenía un FTA positivo (verdadero positivo), el 61,7% de los que tenían un VDRL positivo tenía un FTA negativo (falso positivo). A un 32% de los que tenían un VDRL negativo, y se les hizo FTA por alta sospecha de lues o antecedentes de lues, tenía un FTA positivo.

	<i>FTA positivo</i>	<i>FTA negativo</i>
<i>VDRL positivo</i>	38,3%	61,7%
<i>VDRL negativo</i>	32%	68%

7. Falsos positivos y actividad de riesgo: de los UDVP que tenían un VDRL positivo, éste era un falso positivo (VDRL positivo, FTA negativo) en el 69% de los casos, mientras que en los no UDVP el porcentaje de falsos positivos fue de un 35,3%.
 8. VDRL en líquido cefalorraquídeo: a 22 pacientes se les practicó punción lumbar para detectar lues en el sistema nervioso central y en sólo 2 personas (9,09%) el VDRL en líquido cefalorraquídeo fue positivo. A 15 personas con VDRL positivo y FTA positivo se les realizó punción lumbar, pero sólo una (6,7%) se diagnosticó de neurosífilis.
- **Hepatitis B**: a 520 pacientes (83,1%) se les determinó el HbcAc. De ellos, en 333 (64%) fue positivo; en 39 (11,8%) de éstos el HbsAg fue positivo. A 14 pacientes se les determinó el HbeAg y en 8 (2,4% de los que tenían HbcAc positivo) fue positivo.
 1. HbcAc y edad al inicio: los pacientes que tenían un HbcAc positivo comenzaron el seguimiento con una edad media de $32,9 \pm 8,6$ años y la de los que tenían un HbcAc negativo fue $32,9 \pm 8,9$ años ($p=0,985$).
 2. HbcAc y SIDA: entre los pacientes que tenían un HbcAc positivo un 40% y un 32,5% de los que tenían un HbcAc negativo cumplieron criterios de SIDA ($p=0,222$).
 3. HbsAg, HbcAc y año de inicio: observamos un descenso progresivo de la incidencia de HbcAc positivo y de HbsAg a lo largo de la evolución;. En el gráfico de la página 161 mostramos la incidencia de HbcAc positivo en todos los años estudiados.

	85	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97
Incidencia	100	44,4	17,9	19,4	29	23,4	24,8	29,6	17,2	20,6	18	11,8
HbcAc+ (%)												

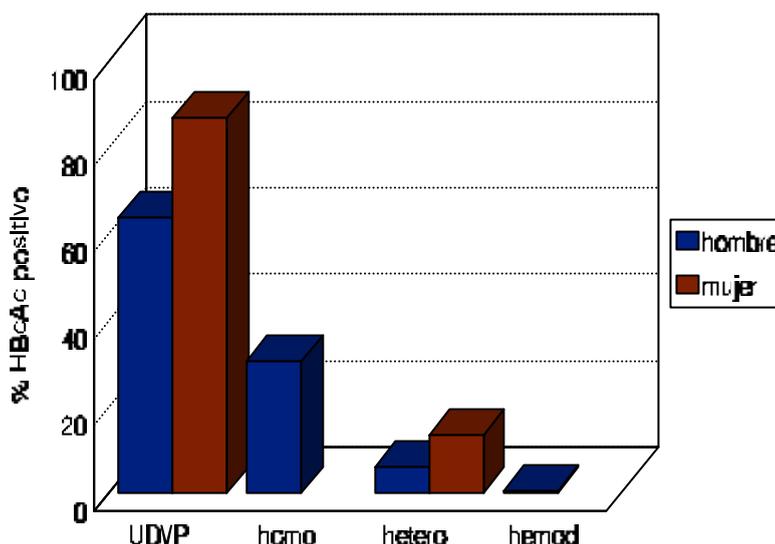
4. HbsAg, HbcAc, HBeAg y sexo: encontramos un mayor porcentaje de positividad del HbsAg y del HbcAc en los hombres que en las mujeres (HbsAg: 8,5% vs 3,7%; HbcAc:66,1% vs 56,4%), con unas diferencias que se aproximan a la significación estadística ($p=0,065$ y $p=0,061$ respectivamente).

Con respecto al HbeAg, fue positivo en el 57,1% de los hombres con HbsAg positivo; ninguna mujer tuvo un resultado positivo del HbsAg.

5. HbsAg, HbcAc, HbeAg y actividad de riesgo: el 79,1% de los pacientes UDVP y el 46,2% de los no UDVP (el 56,8% de los homosexuales) tenían HbcAc positivo; el 67,1% de los pacientes que tenían HbcAc positivo eran UDVP frente al 31,6% de los que tenían un HbcAc negativo. El 9,7% de los UDVP y un 12,7% de los no UDVP que tenían HbcAc tenían HbsAg positivo ($p=0,409$). En los varones, el 63,3% de los que tenían HbcAc positivo eran UDVP, el 30,3% homosexuales y el 5,9% heterosexuales, con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$). En los hombres no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los resultados del HbsAg y del HbeAg entre los distintos grupos de actividad de riesgo. En las mujeres, el 83,3% de las pacientes con serología positiva para HBcAc eran UDVP ($p<0,001$), no encontramos diferencias con respecto al HbsAg entre los distintos grupos de riesgo y todas las mujeres que tenían HbeAg positivo (2 casos) eran UDVP.

En la época 85-89 el 93% de los UDVP y el 7% de los homosexuales tenían HbAc positivo ($p=0,069$). En la época 90-95 el 70,8% de los UDVP y el 29,2% de los homosexuales tenían HbAc

positivo ($p=0,065$). En la época 96-97 el 60,8% de los UDVP y el 39,2% de los homosexuales tenían HbAc positivo ($p=0,007$).



6. HbsAg, AcHbc HbeAg y CD4 iniciales: No encontramos diferencias en el resultado de HbsAg, HbeAg en relación con el grado de inmunosupresión. Entre los que tenían un HbcAc positivo un 36,1% iniciaron el seguimiento con una cifra de CD4 menor de 200 células y un 63,9% con un recuento mayor de 200; entre los que tenían un HbcAc negativo un 27,2% iniciaron el seguimiento con una cifra de CD4 menor de 200 células y un 72,8% con un recuento mayor de 200 células ($p=0,044$). La cifra media de CD4 inicial de los pacientes con HbcAc positivo fue $447,09 \pm 422,9$ células y la de los que tenían un HbcAc negativo fue $529,1 \pm 429,6$ células ($p=0,053$).

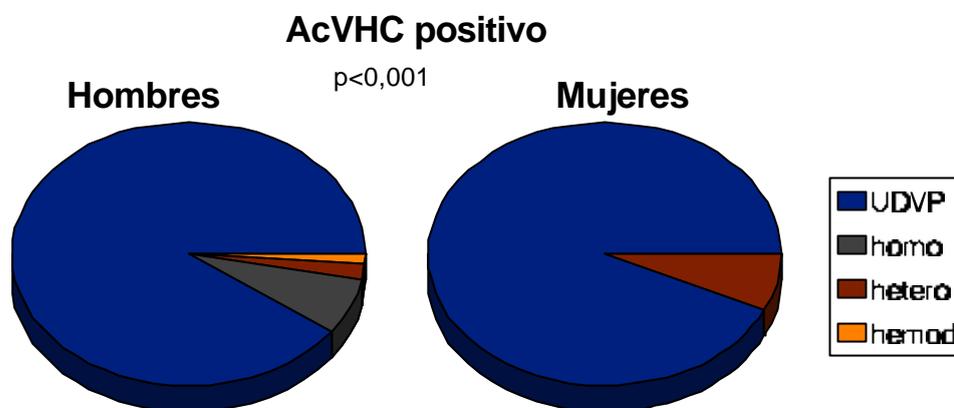
- **Hepatitis C (VHC)**: se realizó despistaje de infección por virus de hepatitis C en 467 pacientes (74,6%): de ellos, 230 (49,3%) tenían un anticuerpo para el virus de hepatitis C (Ac VHC) positivo.

1. AcVHC y edad al inicio: los pacientes que tenían AcVHC positivo iniciaron el seguimiento con una edad media menor que los que tenían un AcVHC negativo ($30 \pm 5,8$ años vs $36 \pm 9,6$ años) ($p < 0,001$).
2. AcVHC y año de inicio: observamos un descenso progresivo de la incidencia de AcVHC a lo largo de la evolución (ver gráfico en la página 161). La determinación de AcVHC se empezó a realizar en nuestro centro en 1991.

	91	92	93	94	95	96	97
Incidencia	17,4	19,7	23,8	13,6	14	17,6	6,9
AcVHC + (%)							

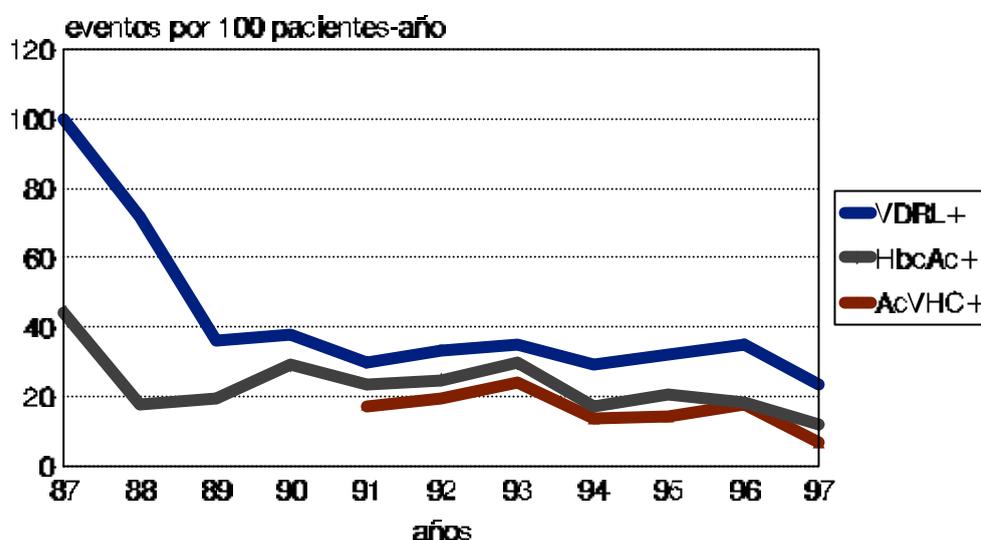
3. AcVHC y sexo: objetivamos un mayor porcentaje de positividad del anticuerpo para el VHC en los hombres que en las mujeres (74,8% vs 25,2%) ($p = 0,007$).
4. AcVHC y actividad de riesgo: un 87,8% de los UDVP, un 4,2% de los homosexuales, un 9,3% de los heterosexuales y todos los que adquirieron la infección VIH por transfusiones tenían un AcVHC positivo ($p < 0,001$). Entre los pacientes con AcVHC positivo un 90,8% eran UDVP y entre los que tenían un AcVHC negativo un 13,4% eran UDVP ($p < 0,001$).

En los hombres, el 90,1% de los que tenían AcVHC positivo eran UDVP, con una diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los grupos ($p < 0,001$). En las mujeres, el mayor porcentaje de serología positiva también lo presentaron las UDVP (93,1%) ($p < 0,001$).



En la época 85-89 el 89,7% de los UDVP y ninguno de los homosexuales tenía AcVHC positivo ($p=0,001$). En la época 90-95 el 89,4% de los UDVP y un 5,3% de los homosexuales tenía AcVHC positivo ($p < 0,001$). En la época 96-97 el 91,8% de los UDVP y un 8,2% de los homosexuales tenía AcVHC positivo ($p < 0,001$).

5. AcVHC y CD4 iniciales: El recuento medio de CD4 inicial de los pacientes con AcVHC positivo fue $511,6 \pm 449$ células y el de los que tenían AcVHC negativo fue $441,2 \pm 405$ células ($p=0,078$). Los pacientes con un recuento de $CD4 > 200/mm^3$, tenían mayor porcentaje de positividad al AcVHC que aquellos con menos de $200 CD4/mm^3$ (70,8% vs 29,2%) ($p=0,065$).
6. AcVHC y SIDA: el 36,1% de los pacientes con AcVHC positivo y el 39,7% de los pacientes que no tenían serología positiva cumplieron criterios de SIDA ($p=0,426$).



- **Coinfección de virus de hepatitis B y C:** el 60,9% de los pacientes con AchHbc positivo tenía también AcVHC positivo.

Durante el seguimiento se diagnosticaron 14 casos de hepatopatía crónica tras biopsia hepática (2,23% del total): 4 (28,57%) fueron atribuidas a hepatitis crónica por virus de hepatitis B, 6 (42,85%) a hepatitis crónica por virus de hepatitis C y 4 casos (28,57%) a coinfección por virus de hepatitis B y C. Tres de los 14 pacientes (21,42%) fallecieron por insuficiencia hepática (lo que supone el 1,73% del total de fallecimientos), 3 por cirrosis hepática (2 posthepatitis B y 1 posthepatitis C).

Profilaxis primaria de las infecciones oportunistas

250 pacientes (39,9%) recibieron durante el seguimiento algún fármaco para prevención primaria de infecciones oportunistas.

- **Isoniacida:** 75 pacientes (12%) recibieron isoniacida como profilaxis primaria. De éstos, sólo 43 (68,3%) la tomaron correctamente. La duración media del tratamiento fue de 11 meses (rango 1-12).

1. Isoniacida y sexo: no encontramos diferencias en la toma de isoniacida entre hombres y mujeres ($p=1$).
2. Isoniacida y actividad de riesgo: el 69,4% de los pacientes que recibieron profilaxis con isoniacida eran UDVP, el 12,5% eran homosexuales y el 18,1% eran heterosexuales. Ningún paciente infectado por transfusión de hemoderivados recibió profilaxis con isoniacida. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,005$).

Los UDVP hicieron mejor la profilaxis con isoniacida que los no UDVP: de los que hicieron profilaxis con isoniacida un 61,9% de los UDVP y un 38,1% de los no UDVP hicieron la profilaxis correctamente ($p=0,065$).

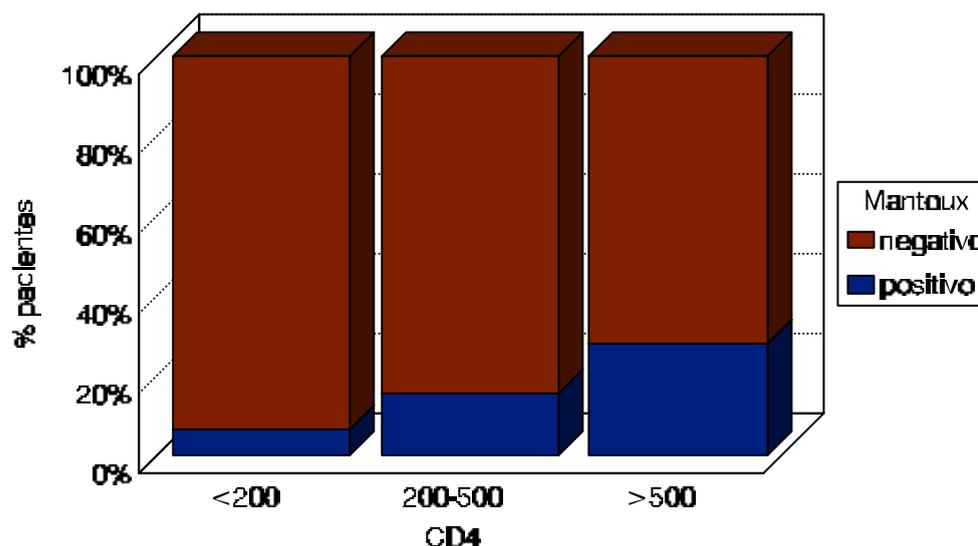
3. Isoniacida y épocas: no observamos diferencias en la frecuencia de profilaxis primaria con isoniacida en las distintas épocas.
4. Isoniacida y tuberculosis resistente a la isoniacida: ninguno de los pacientes que tomaron isoniacida presentaron tuberculosis resistente a la isoniacida.

Mantoux: se realizó intradermorreacción con PPD en 440 pacientes (70,3%), resultando positiva en 74 de ellos (16,8%).

1. Mantoux y año/épocas: no se encontraron diferencias en la positividad del Mantoux al analizarlo por años o épocas.
2. Mantoux y sexo: no se observaron diferencias en el resultado del Mantoux entre hombres y mujeres.
3. Mantoux y actividad de riesgo: los UDVP tenían mayor frecuencia de Mantoux positivo (25,67%) que el resto de los grupos (5,8% de los homosexuales, 13,7% de los heterosexuales). Ningún paciente con adquisición de la infección por transfusión de hemoderivados tenía un Mantoux positivo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$).

4. Mantoux y CD4 iniciales: el descenso de la cifra de CD4 se asoció con una menor reactividad al Mantoux: encontramos un mayor porcentaje de Mantoux positivo en los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 mayor de 500 y un mayor porcentaje de Mantoux negativo entre los que iniciaron el seguimiento con menos de 500 CD4: el 6,6% de los pacientes con un recuento inicial de CD4 menor de $200/\text{mm}^3$ tenían un mantoux positivo y un 93,4% negativo; en los pacientes con un recuento inicial de CD4 entre 200-500 células, el 15,4% tenían Mantoux positivo y el 84,6% Mantoux negativo; en los pacientes con un recuento inicial de CD4 mayor de 500 células, el 28,1% tenían Mantoux positivo y el 71,9% negativo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

De los pacientes con un recuento inicial de CD4 mayor de 500 células, un 41,5% de los UDVP y un 25% de los heterosexuales tenían Mantoux positivo; ningún homosexual con estas cifras de CD4 tenía Mantoux positivo ($p < 0,001$).



5. Evolución del resultado del Mantoux: al 40% de los pacientes con Mantoux positivo se le negativizó a lo largo del seguimiento, mientras

que en 18,2% de los que tenían Mantoux negativo se le positivizó posteriormente.

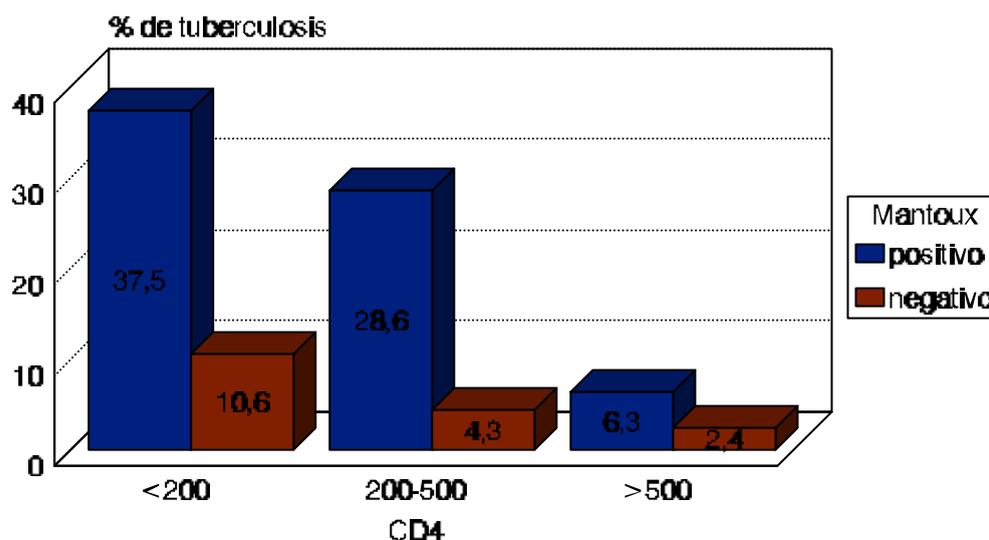
	<i>PPD 2 positivo</i>	<i>PPD 2 negativo</i>
PPD 1 positivo	60%	40%
PPD 1 negativo	18,2%	81,8%

Ninguno de los pacientes con un recuento inicial de CD4 menor de 200 y un Mantoux positivo tenía realizada una segunda determinación de Mantoux; de los pacientes con Mantoux negativo, a un 11,1% se le positivizó posteriormente. En cuanto a los pacientes con un recuento inicial de CD4 mayor de 200 CD4, a un 40% de los que tenían Mantoux positivo se le negativizó posteriormente, y a un 19,7% de los que tenían Mantoux negativo le dió positivo en una segunda determinación.

6. Mantoux y profilaxis con isoniacida: el 44,6% de los pacientes con Mantoux positivo realizaron profilaxis con isoniacida (un 55,4% no lo tomaron). A un 7,7% de los que tenían Mantoux negativo se le pautó isoniacida por presentar hallazgos clínicos y radiológicos compatibles con tuberculosis antigua.
7. Mantoux y desarrollo de TBC: el 18,9% de los pacientes con Mantoux positivo desarrolló tuberculosis, frente al 8,2% de los pacientes con Mantoux negativo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.05$).

Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células, un 37,5% de los que tenían Mantoux positivo y un 10,6% de los que tenían Mantoux negativo desarrollaron tuberculosis ($p=0,059$). Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 entre 200-500 células, un 28,6% de los que tenían Mantoux positivo y un 4,3% de los que tenían Mantoux negativo

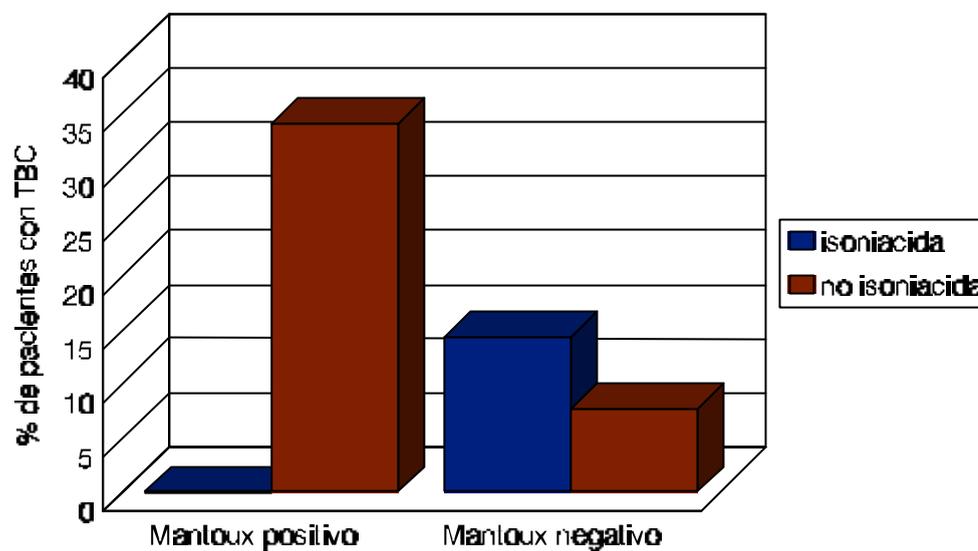
desarrollaron tuberculosis ($p=0,002$). Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 mayor de 500 células, un 6,3% de los que tenían Mantoux positivo y un 2,4% de los que tenían Mantoux negativo desarrollaron tuberculosis ($p=0,313$).



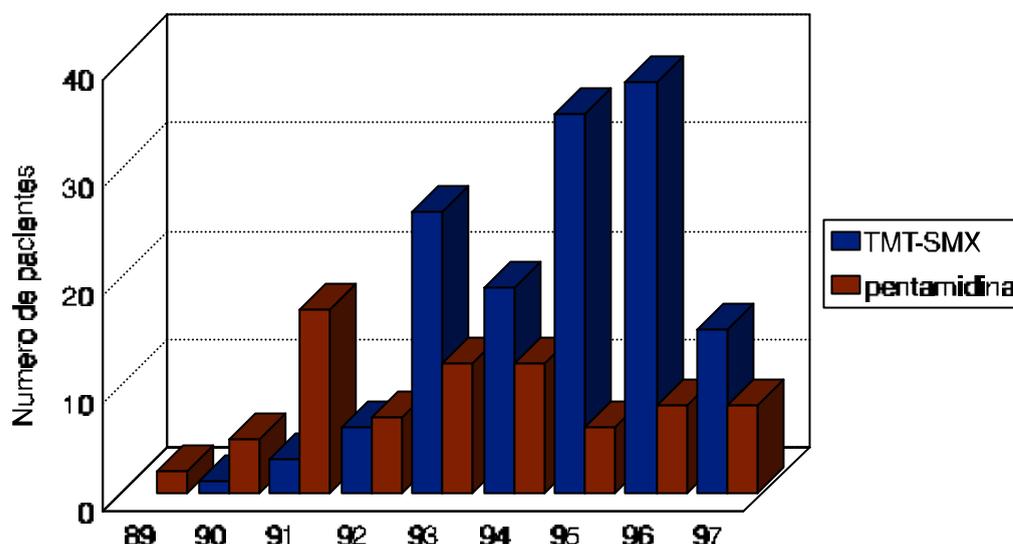
Entre los que desarrollaron tuberculosis, los que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células, un 80% tenían Mantoux negativo, de los que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 entre 200-500 células un 45,5% tenían Mantoux negativo y entre los que iniciaron el seguimiento con más de 500 CD4 un 50% tenían un Mantoux negativo ($p=0,164$).

- 8 Mantoux, isoniacida y desarrollo de tuberculosis: la profilaxis con isoniacida fue eficaz en los que tenían Mantoux positivo: entre los pacientes que tenían Mantoux positivo, ninguno de los que recibieron profilaxis con isoniacida desarrolló tuberculosis, mientras que el 34,1% de los que no recibieron profilaxis desarrolló tuberculosis ($p<0,001$). Entre los pacientes que tenían Mantoux negativo, un 14,3% de los que hicieron profilaxis con isoniacida y un 7,7% de los que no hicieron profilaxis desarrollaron tuberculosis ($p=0,269$). No encontramos diferencias en el desarrollo de tuberculosis entre los pacientes con

Mantoux negativo según hicieran o no profilaxis correcta con isoniacida (p=1).



- **Cotrimoxazol:** 163 pacientes (26%) recibieron este fármaco para profilaxis primaria de la neumonía por *Pneumocystis carinii* o de la toxoplasmosis cerebral; 76 (65%) lo tomaron correctamente. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la toma correcta de cotrimoxazol por actividad de riesgo o sexo. La duración media de la profilaxis fue de 17,39 meses (rango:1-72).
 1. Cotrimoxazol y años: en el año 1990 comenzamos a prescribir cotrimoxazol como profilaxis primaria. Observamos un incremento progresivo del uso de cotrimoxazol desde 1990 hasta 1996, mientras que en el año 1997 disminuyó el uso de este fármaco como profilaxis primaria (p=0,014).



2. Cotrimoxazol y sexo: no hubo diferencias estadísticamente significativas en la toma de cotrimoxazol entre hombres y mujeres ($p=0,165$).
3. Cotrimoxazol y actividad de riesgo: no encontramos diferencias en la toma de cotrimoxazol en los diferentes grupos de actividad de riesgo ($p=0,99$). El grupo de los no UDVP fue el que mejor realizó la profilaxis con cotrimoxazol: un 64,3% de los no UDVP y un 35,7% de los UDVP hizo una correcta profilaxis con cotrimoxazol ($p=0,066$).
4. Cotrimoxazol y CD4 iniciales: observamos diferencias estadísticamente significativas entre la toma de cotrimoxazol y el grado de inmunosupresión: el mayor porcentaje de uso del cotrimoxazol fue para el grupo que inició los controles con menos de 200 CD4 (67,6%) ($p<0,001$).
5. Intolerancia al cotrimoxazol: a 22 (13,49%) de los pacientes que recibieron profilaxis primaria con cotrimoxazol fue preciso cambiarles a pentamidina debido a intolerancia (exantema, vómitos o pancitopenia). El tiempo medio entre el inicio de la toma de cotrimoxazol y el cambio del fármaco fue de 8 meses (rango: 3-24 meses). 13 casos de intolerancia se dieron en la época 90-95 y 9 casos en la época 96-97.

6. UDVP y toma correcta de cotrimoxazol: el 54,3% de los UDVP tomó correctamente cotrimoxazo (45,7%. lo tomó mal). El 71,4% de los pacientes que no eran UDVP lo tomó correctamente ($p=0,066$).
- **Pentamidina**: 81 pacientes (13,1%) recibieron pentamidina en aerosol una vez al mes como profilaxis primaria de la neumonía por *Pneumocystis carinii*. 37 pacientes (66,1%) lo recibieron correctamente pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la profilaxis correcta por actividad de riesgo o sexo. La duración media de la profilaxis con pentamidina fue de 10,29 meses (rango:1-52).
 1. Pentamidina y años: en 1989 comenzamos a usar pentamidina como profilaxis primaria, con un mayor porcentaje de utilización en el año 1991. A partir de 1995 observamos una reducción en el uso de pentamidina como profilaxis primaria ($p<0,001$). En el gráfico de la página anterior mostramos la distribución en el uso de pentamidina por años.
 2. Pentamidina y sexo: no encontramos diferencias en la prescripción de pentamidina entre hombres y mujeres ($p=0,797$).
 3. Pentamidina y actividad de riesgo: al 9% de los UDVP, al 14,4% de los homosexuales, al 18,3% de los heterosexuales y al 50% de los que adquirieron la infección VIH por transfusiones, se les prescribió pentamidina para profilaxis primaria ($p=0,007$). El grupo de los no UDVP fue el que mejor realizó la profilaxis primaria con pentamidina: un 73,3% de los no UDVP y un 35,7% de los UDVP hicieron una profilaxis correcta con pentamidina ($p=0,011$).
 4. Pentamidina y CD4 iniciales: los pacientes con un recuento inicial de CD4 inicial menor de 200 células recibieron con mayor frecuencia profilaxis con pentamidina (74%). El 15,1% de los que tenían un recuento inicial entre 200-500/mm³ y el 11% de los que tenían más de

500 CD4/mm³ recibieron pentamidina durante el seguimiento por deterioro inmunológico (p<0,001).

- **Dapsona-pirimetamina:** 3 pacientes de nuestro estudio recibieron dapsona-pirimetamina por intolerancia al cotrimoxazol y serología de toxoplasma positiva.

Infecciones oportunistas y neoplasias relacionadas con la infección VIH.

- **Toxoplasmosis cerebral:** se diagnosticaron 32 casos de toxoplasmosis cerebral (10,6% de las infecciones oportunistas). El tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico de toxoplasmosis fue 330,5 ± 301,9 días (rango: 4-928 días).
 1. Toxoplasmosis cerebral y sexo: no encontramos diferencias en la frecuencia de casos entre hombres y mujeres (p=0,826).
 2. Toxoplasmosis cerebral y actividad de riesgo: no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de casos de toxoplasmosis cerebral en los distintos grupos de actividad de riesgo.
 3. Toxoplasmosis cerebral y CD4 iniciales: el 88,5% de los pacientes que desarrollaron toxoplasmosis tenían un recuento inicial de CD4 menor de 200/mm³ (p<0,001).
 4. Toxoplasmosis cerebral y profilaxis primaria: 18 pacientes (78,3%) que desarrollaron toxoplasmosis cerebral no habían realizado profilaxis primaria con cotrimoxazol, mientras que sólo 5 (21,7%) de los que hicieron profilaxis desarrollaron toxoplasmosis cerebral (p=0,010). Ninguno de los pacientes que desarrolló toxoplasmosis e hizo profilaxis primaria con cotrimoxazol ésta la hizo correctamente.

Serología de Toxoplasma: a 467 pacientes (74,6%) se les determinó la inmunoglobulina IgG para toxoplasma, siendo positiva en 235 (50,3%).

1. Serología de toxoplasma y año de inicio: no hubo diferencias en los resultados de la serología de toxoplasma según el año de inicio ($p=0,684$).
 2. Serología de toxoplasma y sexo: los hombres tendían a tener mayor frecuencia de serología positiva que las mujeres (52,4% vs 42,4%) ($p=0,076$).
 3. Serología de toxoplasma y actividad de riesgo: el 48,6% de los UDVP tenía serología de toxoplasma positiva frente al 49,3% de los homosexuales, el 57,5% de los heterosexuales y el 50% de los que adquirieron la infección por transfusión de hemoderivados ($p=0,579$).
 4. Serología de toxoplasma y recuento de CD4 al inicio: los pacientes con serología positiva para toxoplasma tendían a tener menor recuento de CD4 que los que tenían serología negativa ($321,43/\text{mm}^3 \pm 317,19$ vs $376,49/\text{mm}^3 \pm 351,27$) ($p=0,097$).
 5. Serología de toxoplasma y toxoplasmosis cerebral. el 11,1% de los pacientes con serología positiva para toxoplasma y el 1,7% de los que tenían serología negativa desarrollaron toxoplasmosis cerebral a lo largo del seguimiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$). Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células, el 21,4% de los que tenían una serología de toxoplasma positiva y el 5,7% de los que tenían una serología negativa desarrollaron toxoplasmosis ($p=0,005$).
- **Pneumocystis carinii:** se diagnosticaron 71 neumonías por *Pneumocystis carinii* (PCP) (23,6% de las infecciones oportunistas). El tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico de PCP fue $319,1 \pm 358,8$ días (rango: 0-1483 días).

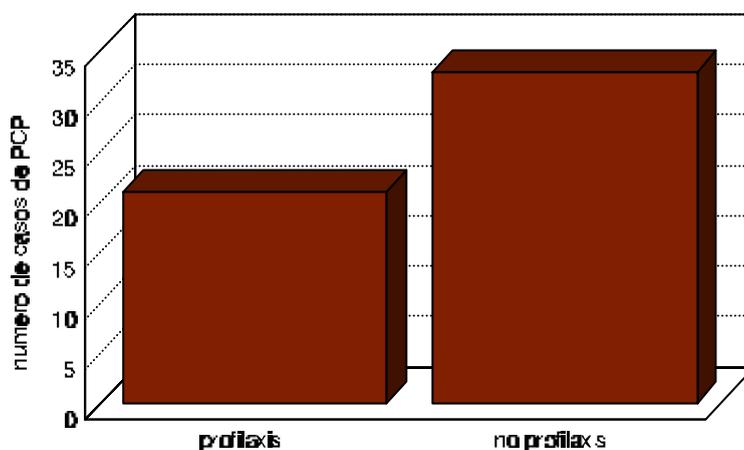
1. PCP y sexo: no encontramos diferencias en la frecuencia de casos entre hombres y mujeres ($p=0,409$).
2. PCP y actividad de riesgo: desarrollaron PCP el 37,1% de los UDVP, el 35,5% de los homosexuales, el 27,4% de los heterosexuales y ninguno de los pacientes que adquirieron la infección por transfusión de hemoderivados, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,043$).

De todos los casos de PCP el 37,1% se dieron en UDVP y el 62,9% entre los que adquirieron la infección VIH por vía sexual (homosexuales y heterosexuales) ($p=0,010$).

3. PCP y profilaxis primaria: el 72,2% de los pacientes que desarrollaron PCP no habían realizado profilaxis primaria con cotrimoxazol, mientras que sólo la desarrolló el 27,8% de los que habían realizado profilaxis ($p<0.001$). Un 6,6% de los que hicieron profilaxis primaria con cotrimoxazol de forma correcta frente a un 19,5% de los que hicieron profilaxis de forma incorrecta desarrollaron PCP ($p=0,060$).

También observamos un menor número de casos de PCP en los que realizaron profilaxis con pentamidina, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,785$). No encontramos diferencias en el desarrollo de PCP según hicieran una profilaxis con pentamidina correcta o no ($p=0,507$).

Los pacientes que no recibieron profilaxis tuvieron con mayor frecuencia PCP que los que realizaron profilaxis primaria con cotrimoxazol y/o pentamidina (37,9% vs 16,8%) ($p=0.001$).



4. PCP y recuento de CD4 iniciales: el 90% (54) de los pacientes que desarrollaron PCP tenía un recuento de CD4 al inicio del seguimiento menor de $200/\text{mm}^3$. El 8,3% (5) tenía un recuento inicial entre $200-500/\text{mm}^3$ y un 1,7% (1) un recuento inicial superior a $500 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ ($p < 0,001$).

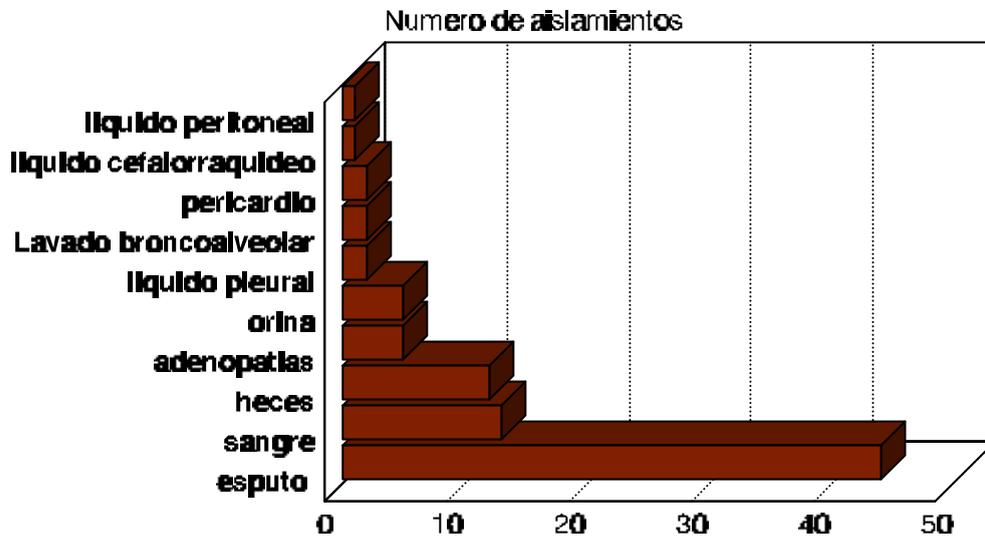
- **Neumonía recurrente**: se diagnosticaron 12 neumonías recurrentes (4% de las infecciones oportunistas). El tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico de neumonía recurrente fue $557,8 \pm 548,3$ días (rango: 38-1791 días)
 1. Neumonía recurrente y sexo: No encontramos diferencias en la frecuencia de casos entre hombre y mujeres ($p=0,487$).
 2. Neumonía recurrente y profilaxis con cotrimoxazol: no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los que recibían o no profilaxis con cotrimoxazol y el desarrollo de neumonía recurrente ($p=0,694$).
 3. Neumonía recurrente y actividad de riesgo: el 3% de los UDVP, el 1% de los heterosexuales y el 50% de los que adquirieron la infección por transfusión de hemoderivados desarrollaron neumonía recurrente. Ningún homosexual desarrolló neumonía recurrente ($p < 0,001$). El 75%

de los pacientes que desarrollaron neumonía recurrente eran UDVP y el 25% pertenecían al resto de los grupos, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,115$).

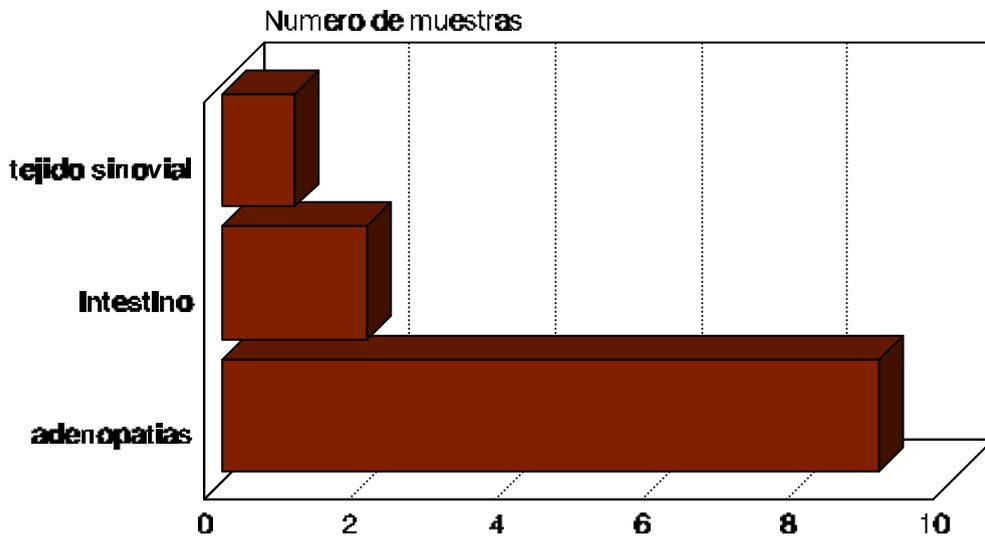
4. Neumonía recurrente y CD4 iniciales: no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el recuento de CD4 iniciales y el desarrollo de neumonía recurrente.
- **Tuberculosis**: se diagnosticaron 68 casos de tuberculosis (22,6% de las infecciones oportunistas), de los que 27 (39,7%) fue pulmonar, 22 (32,35%) extrapulmonar y 19 (27,9%) con afectación pulmonar y extrapulmonar. El tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico de tuberculosis pulmonar fue $639,5 \pm 590,2$ días (rango: 0-2305 días) El tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar fue $568,8 \pm 462,6$ días (rango: 1-1553 días).
1. Diagnóstico de los casos de tuberculosis: en la siguiente tabla indicamos los medios para el diagnóstico de los casos de tuberculosis.

	<i>Cultivo</i>	<i>Biopsia</i>	<i>Necropsia</i>	<i>Ex-iuvantibus</i>
Tuberculosis	42 (61,76%)	12 (17,64%)	2(2,94%)	12(17,6%)

Se obtuvieron 89 aislados de Micobacterias Tuberculosas de las muestras analizadas. El 49,3% (44) de los aislados se realizó a partir de muestras de esputo, el 14,6% (13) de cultivos de sangre, el 5,6% (5) de muestras de tejido ganglionar y el 30,33% de otras muestras orgánicas (12 de heces, 5 de orina, 2 de líquido pericárdico, 2 de lavado broncoalveolar, 2 de líquido pleural, 1 de líquido peritoneal, 1 de líquido cefalorraquídeo, 2 tras necropsia). En el siguiente gráfico se muestra el número de aislados de Micobacterias Tuberculosas en las distintas muestras orgánicas.



En el siguiente gráfico se muestra el número de los distintos tejidos analizados mediante biopsia con histología sugestiva de tuberculosis.



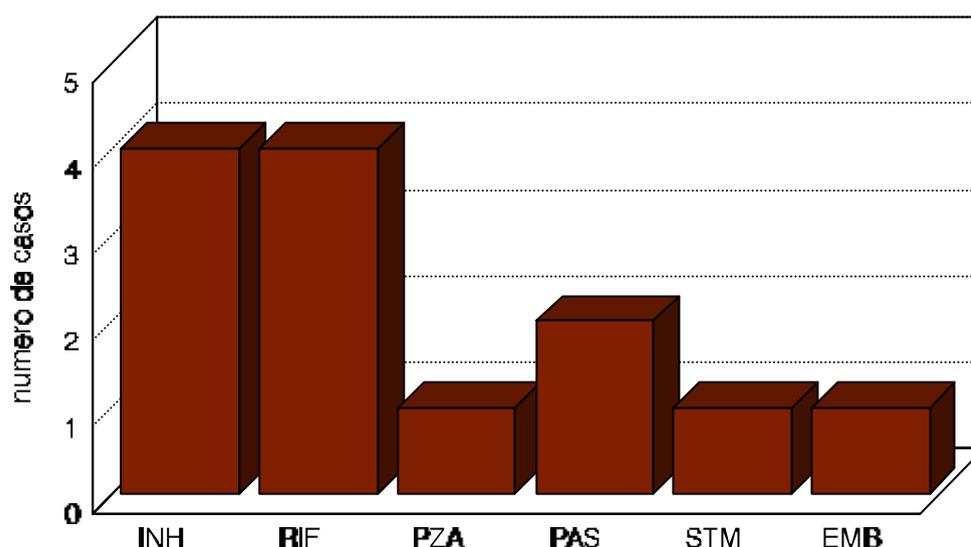
2. Tuberculosis y sexo: observamos una mayor frecuencia de casos de tuberculosis en los hombres que en las mujeres (11,3% vs 9,2%) pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,481$).

3. Tuberculosis y edad inicial: la edad media inicial de los pacientes que desarrollaron tuberculosis fue $31,4 \pm 7,8$ años y la de los que desarrollaron otra enfermedades no tuberculosas fue $36,4 \pm 8,8$ años ($p < 0,001$).
4. Tuberculosis y actividad de riesgo: al 15,1% de los UDVP, el 6,5% de los homosexuales y el 6,7% de los heterosexuales desarrollaron tuberculosis a lo largo del seguimiento. No se detectó ningún caso de tuberculosis entre los que adquirieron la infección por transfusión de hemoderivados (sólo 4 casos). Encontramos mayor número de casos de tuberculosis en los UDVP que en el resto de los grupos ($p = 0,001$). Asimismo, observamos un menor número de casos de tuberculosis en el grupo de homosexuales con respecto al resto de los grupos ($p = 0,021$).

Entre los pacientes que desarrollaron TBC el 71,9% eran UDVP mientras entre los que desarrollaron otras enfermedades no tuberculosas un 28,1% eran UDVPs ($p < 0,001$).

5. Tuberculosis y CD4 iniciales: el recuento medio inicial de CD4 en los pacientes que desarrollaron tuberculosis fue $260,7 \pm 284,3$ células y el de los que desarrollaron otra enfermedad no tuberculosa fue $181,6 \pm 258,7$ ($p = 0,041$).
6. Tuberculosis y resistencia a fármacos: de las 42 tuberculosis documentadas microbiológicamente se detectaron 7 (16,6%) casos de resistencia a algún/os de los fármacos tuberculoestáticos. En 4 casos se objetivó resistencia a un fármaco (2 casos a rifampicina, 1 a isoniacida y otro a pirazinamida); un paciente de los que presentaron resistencia a la rifampicina había desarrollado un año antes una tuberculosis pulmonar sensible a todos los fármacos y había realizado un mal cumplimiento del tratamiento, con desarrollo posterior de tuberculosis del tracto genitourinario. Se detectaron 3 casos de resistencia a más de un fármaco: 2 resistencias primarias y 1 caso tras tratamiento previo

incorrecto (1 a isoniacida y pirazinamida; 1 a isoniacida, rifampicina, PAS y etambutol; 1 a isoniacida estreptomicina, PAS y rifampicina)



De los aislamientos con resistencias, 3 (42,8%) correspondían a tuberculosis con afectación pulmonar (12,5% de los casos de tuberculosis pulmonar) y 4 (57,1%) a tuberculosis extrapulmonar (9,1% de los casos de tuberculosis extrapulmonar); 4 de los casos (57,1%) de resistencia correspondían a pacientes que habían iniciado seguimiento con menos de 200 CD4/mm³ y 3 casos (42,8%) a pacientes con un recuento inicial de CD4 mayor de 200/mm³.

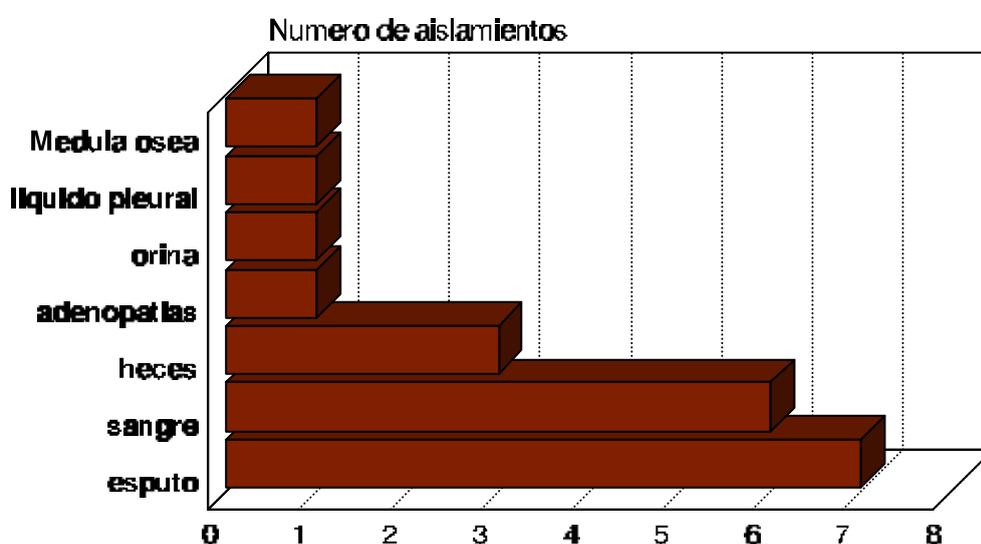
7. Tuberculosis y profilaxis con isoniacida: de los 75 pacientes que recibieron profilaxis con isoniacida el 5,3% desarrollaron tuberculosis, frente al 11,6% de los 551 pacientes que no hicieron profilaxis desarrollaron tuberculosis. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,101).

Ninguno de los pacientes con Mantoux positivo que realizaron profilaxis correctamente con isoniacida desarrolló tuberculosis, frente al

25,5% de los pacientes con Mantoux positivo que no la hicieron correctamente o no hicieron profilaxis ($p=0,015$).

- **Infección por Mycobacterium avium complex (MAI):** Se diagnosticaron 12 casos de infección por MAI (4% de las infecciones oportunistas). El tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico de infección por MAI fue $145,2 \pm 157,6$ días (rango: 0-497 días)

1. Diagnóstico de los casos de MAI: de las muestras remitidas para su análisis se aislaron 20 Mycobacterium avium complex. De los aislados, el 35% provenía de muestras de esputo, el 30% de sangre, el 15% de heces y el 20% restante de médula ósea (1), líquido pleural (1), orina (1) y ganglio linfático (1). En el siguiente gráfico se muestra el número de aislados de Mycobacterium avium complex en las distintas muestras orgánicas.



2. MAI y sexo: no encontramos diferencias en la frecuencia de infección por MAI entre hombres y mujeres ($p=0,530$).
3. MAI y actividad de riesgo: no hubo diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de infección por MAI entre los distintos grupos de actividad de riesgo ($p=0,921$).

4. MAI y CD4 iniciales: el 80% de los pacientes que desarrollaron infección por MAI tenía un recuento de CD4 menor de 200/mm³ al inicio del seguimiento, frente al 20% de los que tenían un recuento inicial entre 200-500 CD4. Ningún paciente con un recuento inicial de CD4 mayor de 500 desarrolló infección por MAI (p=0,004).
 5. Mantoux y desarrollo de infección por MAI: ninguno de los pacientes que desarrollaron infección por MAI tenía un Mantoux positivo.
 6. Infección por MAI y tuberculosis: no encontramos asociación entre la infección por MAI y la tuberculosis: sólo dos pacientes que presentaron infección por MAI habían tenido también tuberculosis; en uno de ellos el diagnóstico de ambos procesos fue simultáneo y en el otro, el diagnóstico de tuberculosis ocurrió una año antes del diagnóstico de MAI. De los pacientes con SIDA y tuberculosis el 97,1% no desarrolló infección por MAI a lo largo del seguimiento (p=0,677).
- **Criptococosis**: se diagnosticaron 20 casos de criptococosis (6,66% de las infecciones oportunistas). El tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico de criptococosis fue 394,4 ± 442,6 días (rango: 1-1551 días)
 1. Criptococosis y sexo: no encontramos diferencias en la frecuencia de casos entre hombres y mujeres (p=0,447).
 2. Criptococosis y actividad de riesgo: el 1,6% de los UDVP, el 4,8% de los homosexuales, el 4,8% de los heterosexuales y el 25% de los que adquirieron la infección por transfusión de hemoderivados desarrollaron criptococosis (p=0,020). La criptococosis fue más frecuente en los grupos no UDVP (UDVP 1,6%, no UDVP 5,1%) (p=0,020).
 3. Criptococosis y CD4 iniciales: el 68,4% de los pacientes que desarrollaron criptococosis tenía un recuento inicial de CD4 menor de 200/mm³, frente al 21,1% con 200-500 CD4/mm³ y al 10,5% con un

recuento mayor de $500/\text{mm}^3$. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,037$).

- **Enfermedad por Citomegalovirus (CMV):** se diagnosticaron 31 casos de enfermedad por CMV (10,33% de las infecciones oportunistas), de los cuales 23 fueron retinitis (74,19%) y 8 fueron casos de afectación extraocular (25,8%). El tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico de enfermedad por CMV fue $199,7 \pm 187,8$ días (rango: 3-801 días).
 1. CMV y sexo: encontramos mayor frecuencia de casos de enfermedad por CMV en hombres que en mujeres (5,9% vs 2,3%) con una tendencia a la significación estadística ($p=0,099$).
 2. CMV y actividad de riesgo: el 0,7% de los UDVP, el 7,7% de los homosexuales, el 6,7% de los heterosexuales y el 25% de los que adquirieron la infección por transfusión de hemoderivados desarrollaron enfermedad por CMV ($p<0,001$). El grupo de no UDVP desarrolló enfermedad por CMV con mayor frecuencia que los UDVP (no UDVP: 7,6%; UDVP: 0,7%) ($p<0,001$).

Si distribuimos los casos de enfermedad por CMV en relación al sexo y la actividad de riesgo encontramos que en los hombres el 61% de los casos se desarrolló en homosexuales ($p<0,001$) y en las mujeres los dos casos de enfermedad por CMV se desarrollaron en el grupo de heterosexuales.
 3. CMV y CD4 iniciales: el 79,3% de los pacientes que desarrollaron enfermedad por CMV tenían un recuento inicial de CD4 menor de $200/\text{mm}^3$ ($p<0,001$).
 4. CMV y autopsias: en 3 de las 22 autopsias realizadas se llegó al diagnóstico de enfermedad por CMV: en 2 neumonitis y en 1 colitis. En los 3 casos no se había llegado en vida al diagnóstico de certeza de enfermedad por CMV.

Serología de Citomegalovirus: en 315 pacientes se determinó la inmunoglobulina G para citomegalovirus (IgG CMV), siendo positiva en 274 pacientes (87%).

1. Serología CMV y sexo: no hubo diferencias estadísticamente significativas en el resultado de la serología de CMV entre hombres y mujeres ($p=0,573$).
 2. Serología CMV y año inicio/épocas: tampoco se hallaron diferencias según el año de inicio o en las tres épocas.
 3. Serología CMV y actividad de riesgo: en los hombres, el 47,2% de los pacientes con serología positiva para CMV eran homosexuales, el 41,6% eran UDVP, el 9,6% heterosexuales y el 1,5% se habían infectado por transfusión de hemoderivados ($p<0,001$). En las mujeres, el 63,2% de la serología positiva correspondía a UDVP y el 36,8% a heterosexuales, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,756$).
 4. Serología CMV y CD4 iniciales: los pacientes con serología de CMV positiva tenían menor cifra media de CD4 al inicio del seguimiento al compararlos con los pacientes con serología negativa ($358 \text{ CD4/mm}^3 \pm 318,7$ vs $423,5 \text{ CD4/mm}^3$), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,499$).
 5. Serología de CMV y enfermedad por Citomegalovirus: la mayoría de los pacientes con IgG positiva para CMV (92,3%) no desarrollaron infección por CMV. De los casos de infección por CMV a los que se les había realizado serología de CMV (21/ 32), todos tenían serología de CMV IgG positiva y ninguno tenía serología negativa, mostrando estos hallazgos tendencia a la significación estadística ($p=0,089$).
- **Sarcoma de Kaposi:** se diagnosticaron 27 casos de sarcoma de Kaposi (72,9% de las neoplasias diagnosticadas en nuestro hospital incluídas

dentro de la categoría C de la clasificación de la infección VIH). El tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico de sarcoma de Kaposi fue $394,1 \pm 467,5$ días (rango: 2-2160 días).

1. Kaposi y sexo: todos los casos de sarcoma de Kaposi se desarrollaron en hombres ($p=0,006$).
2. Kaposi y actividad de riesgo: desarrollaron sarcoma de Kaposi el 0,7% de los UDVP, el 8,9% de los homosexuales, el 2,9% de los heterosexuales y ninguno de los que adquirieron la infección VIH por transfusiones ($p<0,001$). El 75% de los casos de Kaposi ocurrió en homosexuales y el 25% en el resto de los grupos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0,001$).
3. Kaposi y recuento de CD4 iniciales: la mayoría (78,3%) de los pacientes que desarrollaron un sarcoma de Kaposi tenía un recuento de CD4 al inicio del seguimiento menor de $200/\text{mm}^3$, mientras que el 17,4% tenía entre $200-500 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ y sólo un 4,3% tenía más de $500 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ ($p=0,001$). El recuento medio inicial de CD4 de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 y desarrollaron sarcoma de Kaposi (sólo 1 caso) fue 739 células, el de los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 (21 casos) fue $133,1 \pm 138,4$ células y el de los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 (5 casos) fue $89,5 \pm 115,2$ células ($p=0,001$).
4. Kaposi y tratamiento antirretroviral: de los pacientes que desarrollaron Kaposi, el 53,6% sólo llegó a recibir monoterapia, el 10,7% tratamiento combinado, el 10,7% llegó a recibir tratamiento de alta eficacia y el 25% no tomó ningún tratamiento antirretroviral.
5. Kaposi e infecciones oportunistas: no encontramos mayor incidencia de toxoplasmosis ($p=0,351$), tuberculosis ($p=0,176$), PCP ($p=0,755$), neumonía recurrente ($p=0,373$), criptococosis ($p=1$) o infección por MAI ($p=0,380$) en los pacientes que desarrollaron Kaposi. De los pacientes

que desarrollaron Kaposi el 28,6% tuvo enfermedad por CMV frente al 10% de enfermedad por CMV en los que no desarrollaron Kaposi ($p=0,010$). En los pacientes homosexuales, entre los que realizaron sarcoma de Kaposi un 26,7% desarrolló enfermedad por CMV mientras que entre los que no desarrollaron sarcoma de Kaposi un 5,7% desarrolló enfermedad por CMV ($p=0,017$); en el resto de los grupos de actividad de riesgo no encontramos diferencias en la incidencia de sarcoma de Kaposi y enfermedad por CMV.

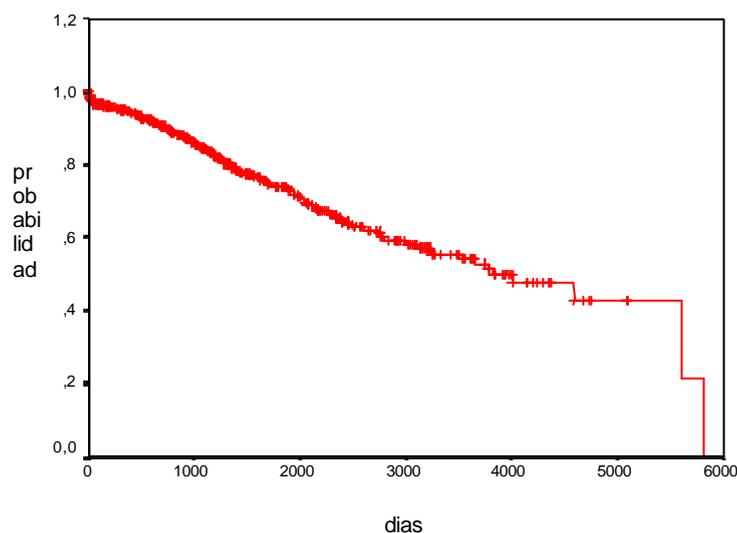
ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA

ANALISIS UNIVARIADO DE LOS FACTORES PRONOSTICOS.

El análisis de supervivencia se realizó utilizando el tiempo entre la fecha de diagnóstico de la infección VIH y la fecha de exitus o la última fecha de seguimiento en caso de no haber fallecido. El análisis de supervivencia tras el diagnóstico de SIDA se realizó utilizando el tiempo entre la fecha de diagnóstico del SIDA y la fecha de exitus o la última fecha de seguimiento en caso de no haber fallecido. Las cruces de los gráficos de las curvas de supervivencia hacen referencia a los pacientes perdidos o que tienen su último seguimiento (vivos) en ese momento.

Supervivencia global.

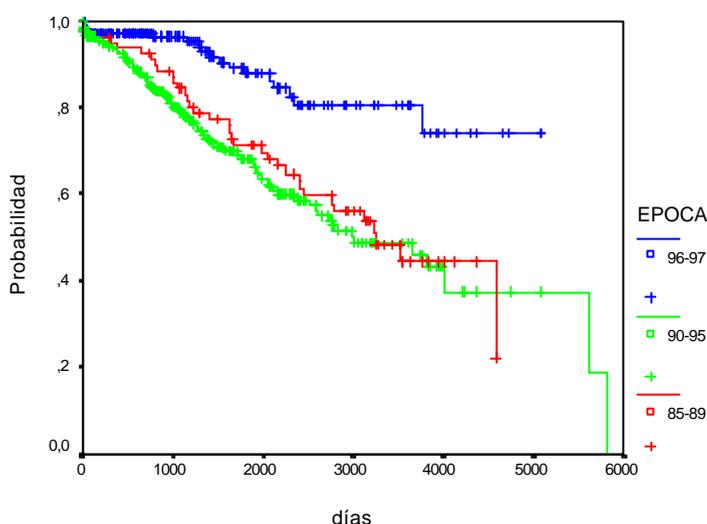
La supervivencia mediana fue de 3820 días (10,4 años).



1. Supervivencia global por épocas.

La supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 fue de 3248 días, en la época 90-95 de

2983 días y en la época 96-97 más del 50% de los pacientes permanecían vivos cuando se cerró el estudio. La comparación entre las supervivencias mostró diferencias significativas, con una mejor supervivencia de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 ($p < 0,001$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de los pacientes que iniciaron el seguimiento en las épocas 85-89 y 90-95.



2. Supervivencia global y sexo.

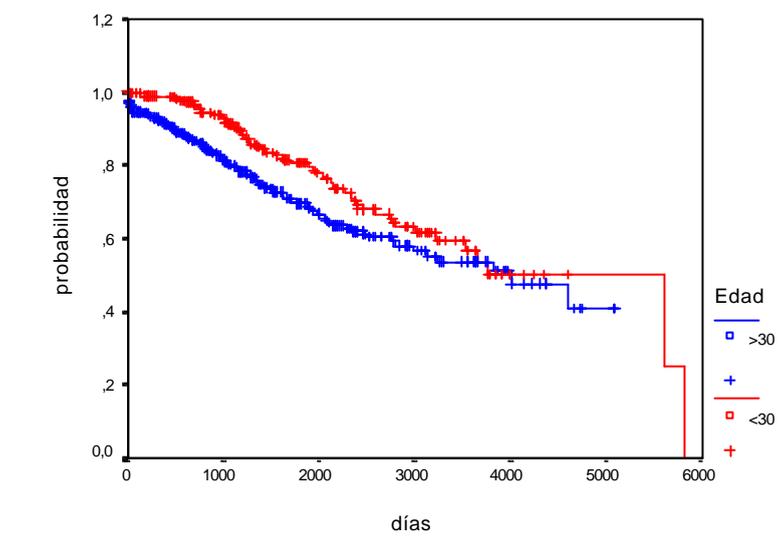
La supervivencia mediana de los varones fue menor que la de las mujeres (3778 días vs 4595 días); sin embargo, la comparación de las supervivencias en ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,1874$).

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres cuando se estratificó según el recuento de *CD4* con el que iniciaban el seguimiento.

Cuando se estratificó según épocas, entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en las épocas 85-89 y 96-97 no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre hombres y mujeres; entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 90-

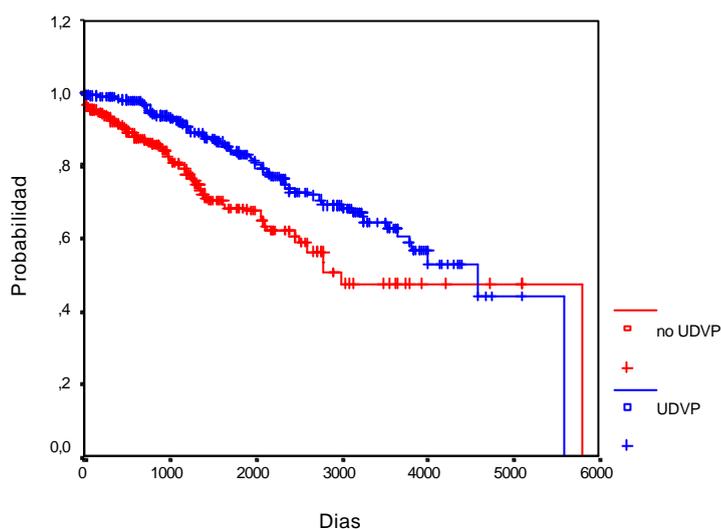
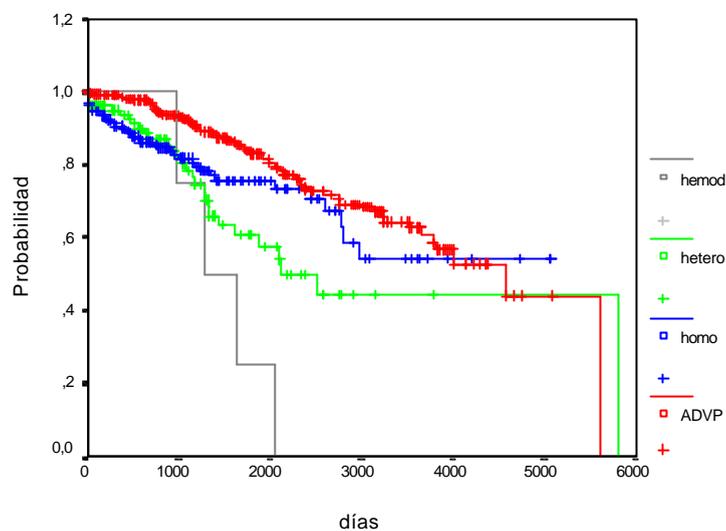
95, los hombres tuvieron una peor supervivencia que las mujeres (supervivencia mediana: 2795 días vs 5819 días) ($p=0,019$).

3. Supervivencia global y edad: para realizar este análisis agrupamos los pacientes en mayores y menores de 30 años (edad media de nuestros pacientes 33,5 años, mediana 31 años). La supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron el seguimiento con una edad menor a 30 años fue de 5603 días y la de los que tenían una edad mayor o igual a 30 años fue de 4009 días ($p=0,019$).

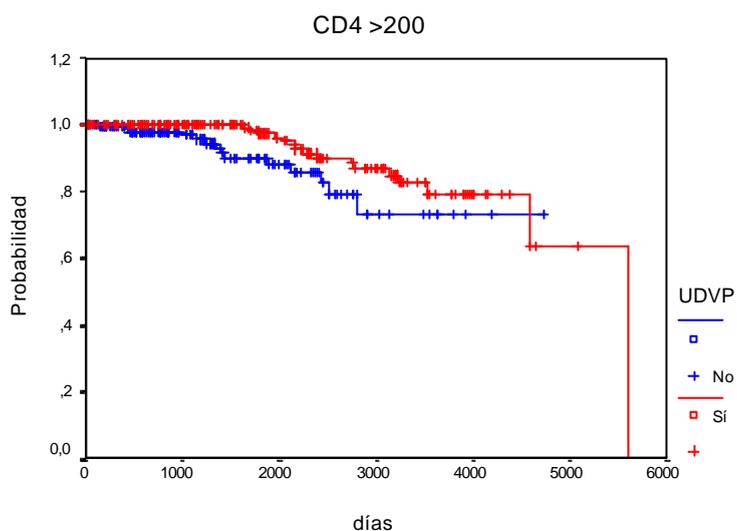
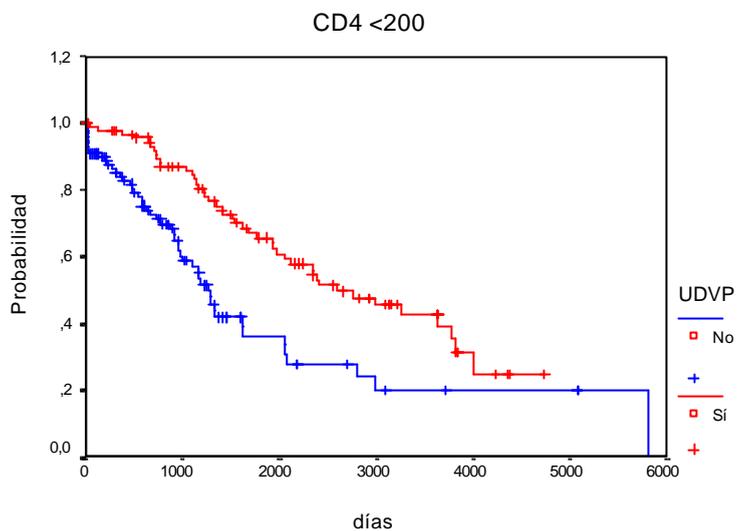


4. Supervivencia global por actividad de riesgo.

La supervivencia en el percentil 75 para los UDVP fue de 2339 días, para los homosexuales de 2051 días, para los heterosexuales de 1178 días y para los que adquirieron la infección VIH por transfusión de hemoderivados fue de 986 días ($p<0,001$). La supervivencia mediana de los UDVP fue de 4595 días y la del resto de los grupos (no UDVP) fue de 2983 días ($p<0,001$).



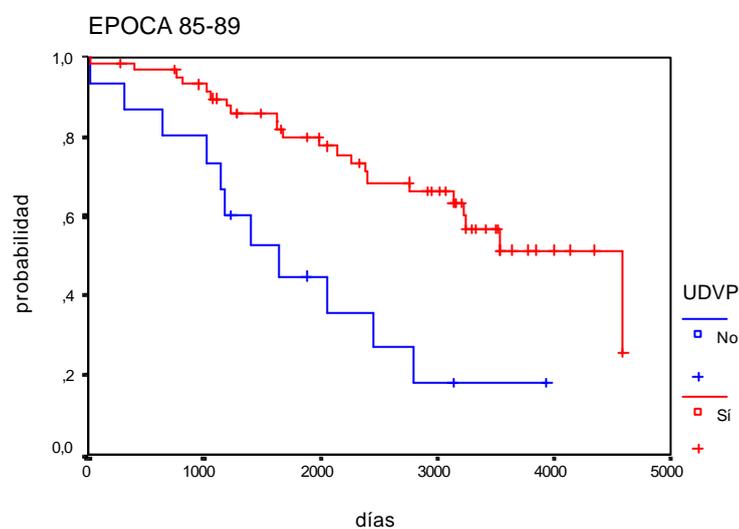
- ◆ *Supervivencia según la actividad de riesgo en cada uno de los niveles de CD4 iniciales.* Analizando los pacientes que iniciaron seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células, la supervivencia mediana de los UDVP fue de 2597 días y la de los no UDVP fue de 1279 días ($p < 0,001$). Entre los pacientes que iniciaron seguimiento con un recuento de CD4 mayor de 200 células, la supervivencia en el percentil 75 de los UDVP fue de 4595 días y la de los no UDVP fue de 2791 días ($p = 0,040$).

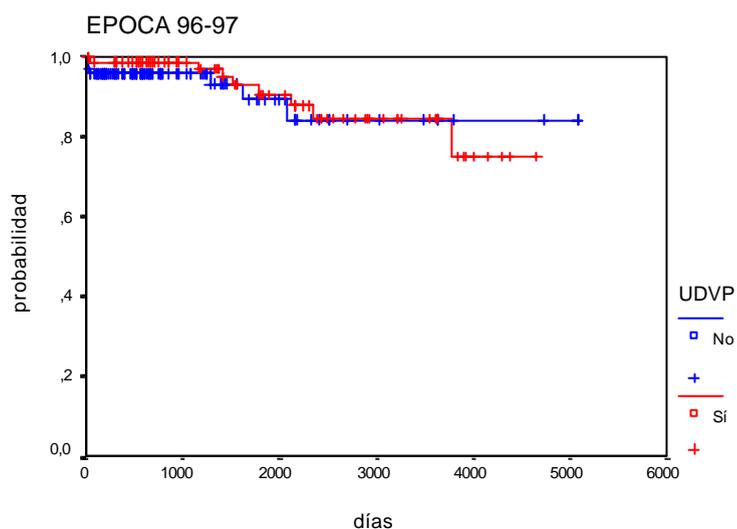
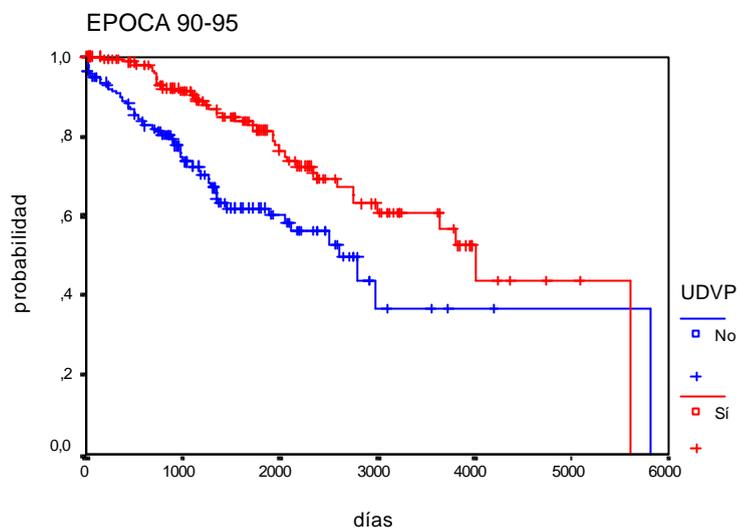


- ◆ *Supervivencia por actividad de riesgo en las distintas épocas.* Entre los pacientes que iniciaron seguimiento en la época 85-89 la supervivencia mediana de los UDVP fue de 4595 días y la de los no UDVP de 1634 días ($p < 0,001$); en la época 90-95 la supervivencia mediana de los UDVP fue de 4009 días y la de los no UDVP de 2604 días ($p < 0,001$); en la época 96-97 más del 75% de los UDVP y de los

no UDVP estaban vivos en el momento de cerrar el estudio ($p=0,648$).

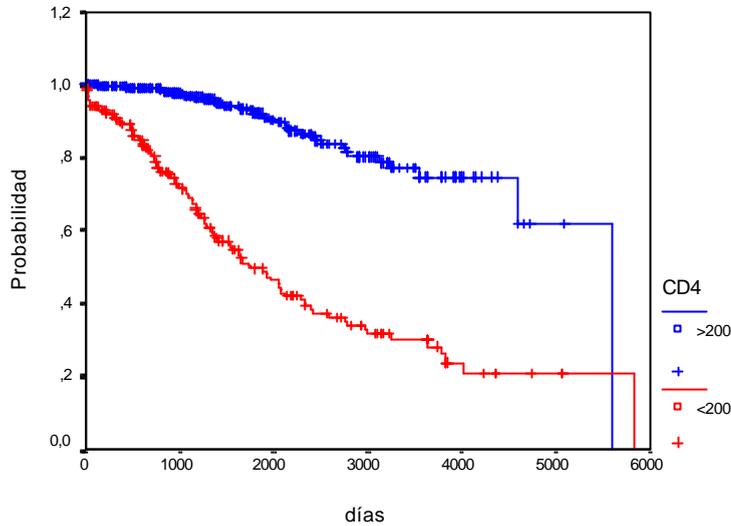
Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 la supervivencia mediana de los UDVP fue de 4595 días y la de los homosexuales fue de 1396 días ($p=0,013$); entre los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 la supervivencia mediana de los UDVP fue 4009 días y la de los homosexuales fue de 2795 días ($p=0,006$); entre los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre UDVP y homosexuales (más del 75% de los pacientes de ambos grupos estaban vivos en el momento de cerrar el estudio) ($p=0,736$).



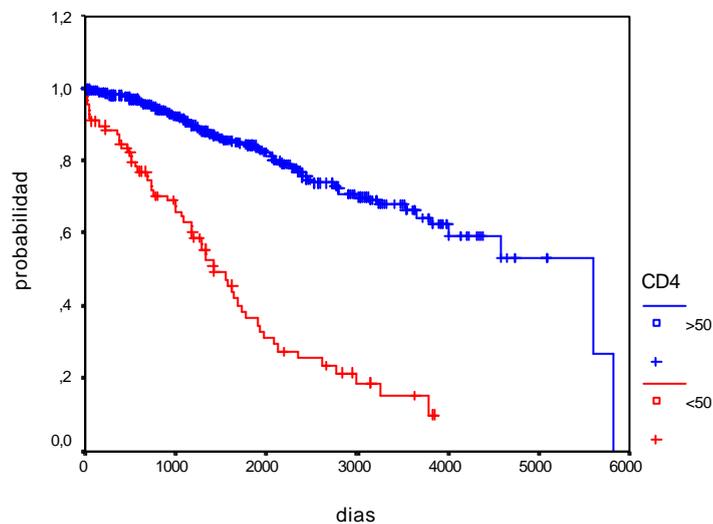


5. Supervivencia global por recuento de CD4.

Los pacientes con un recuento de CD4 inicial mayor de 200 células/mm³ tuvieron una mayor supervivencia que aquellos con recuento menor de 200 células/mm³ (5603 días vs 1758 días) ($p < 0,001$). Los mismos resultados obtenemos al analizar la supervivencia según los valores medios de CD4 ($p < 0,001$).

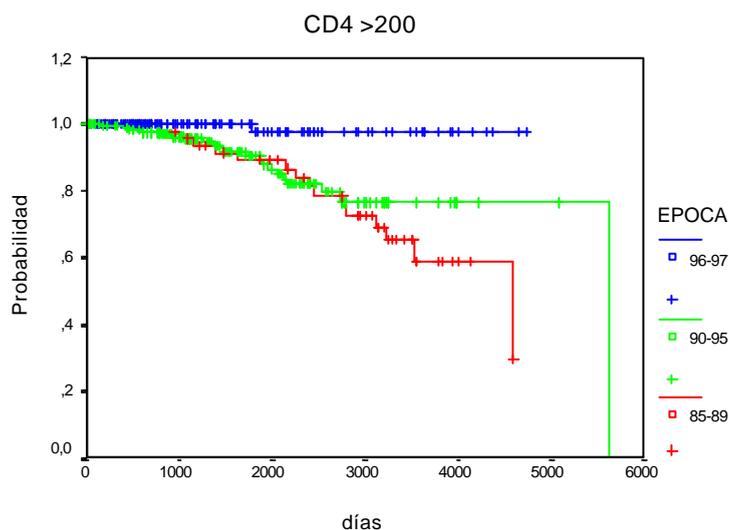
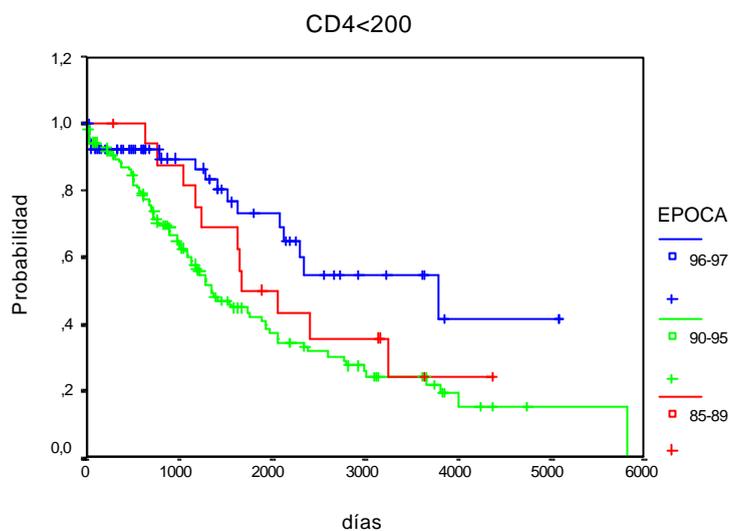


Los pacientes con un recuento de CD4 menor de 50 células/mm³, tenían peor supervivencia que aquellos con una cifra inicial mayor de 50 células/mm³ (1412 días vs 5603 días) (p<0,001).



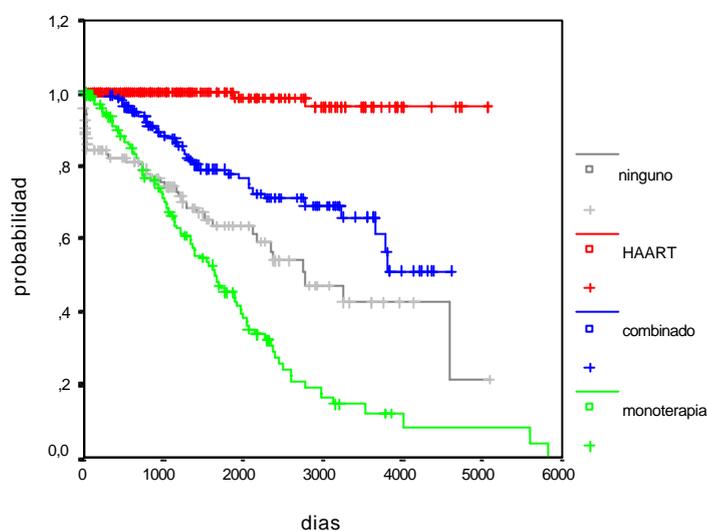
Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células, la supervivencia mediana de los que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 fue 1678 días, en la época 90-95 fue de 1341 días y la de los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 fue de 3778 días (p=0,003). Entre los pacientes que

iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 mayor de 200 células, la supervivencia mediana de los que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 fue 4595 días y más del 75% de los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 y 96-97 estaban vivos en el momento de cerrar el estudio ($p=0,001$).

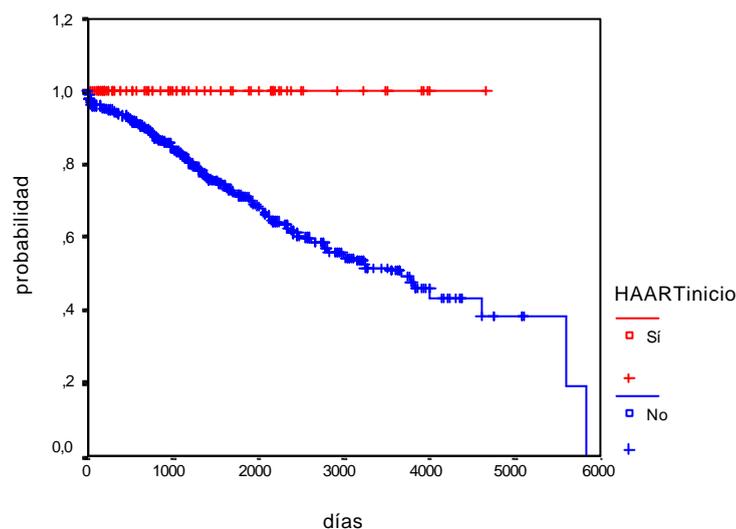
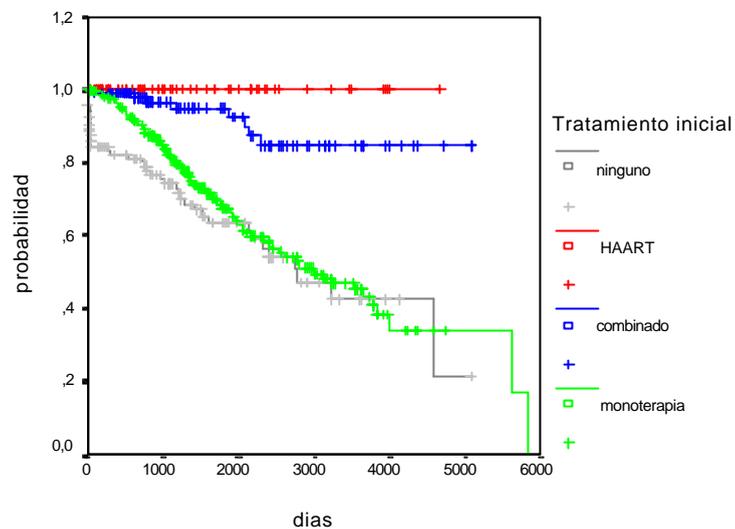


6. Supervivencia global según el tratamiento antirretroviral.

- ♦ La supervivencia mediana de los pacientes que sólo llegaron a recibir monoterapia fue de 1634 días, la de los que no recibieron ningún tratamiento antirretroviral fue de 2759 días y más del 50% de los pacientes que llegaron a recibir terapia combinada y terapia de alta eficacia estaban vivos en el momento de cerrar el estudio ($p < 0,001$).

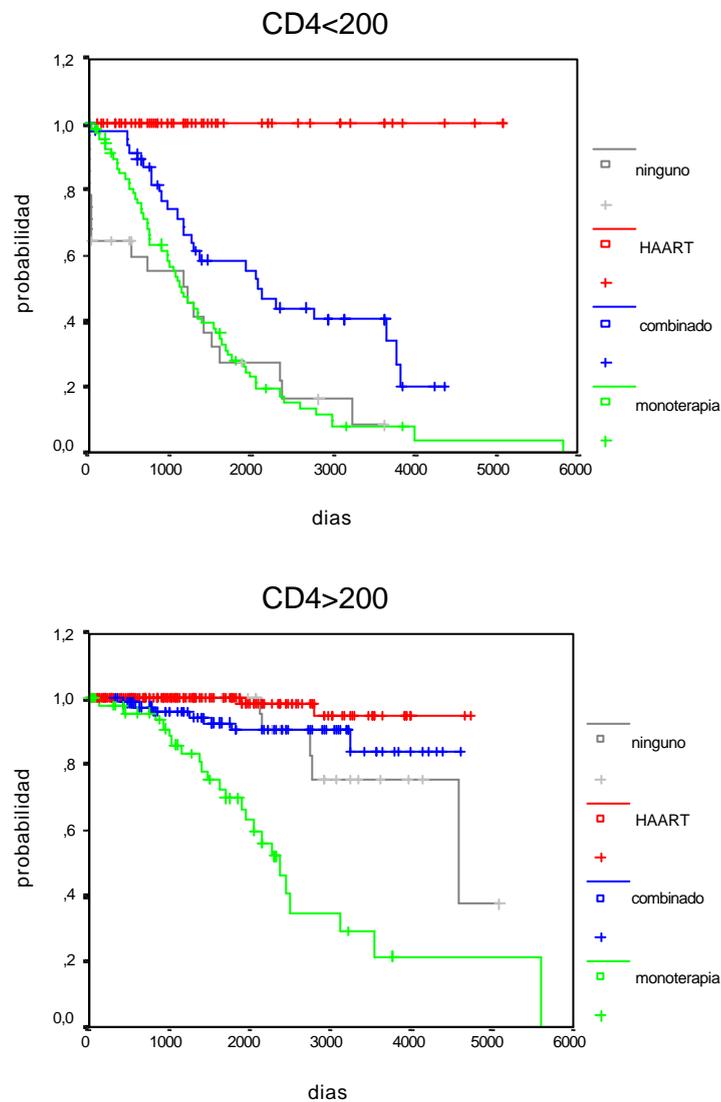


- ♦ Al comparar la supervivencia según la modalidad con la que iniciaban tratamiento antirretroviral observamos que para los pacientes que iniciaron el tratamiento con un sólo fármaco, la supervivencia mediana fue de 1634 días, para los que no tomaron ningún fármaco fue de 2759 días, mientras que más del 50% de los que iniciaron el tratamiento con una terapia combinada y todos los pacientes que iniciaron el tratamiento con combinaciones de alta eficacia seguían vivos cuando se cerró el estudio ($p < 0,001$). Los pacientes que recibieron como terapia de inicio HAART estaban todos vivos cuando se cerró el estudio mientras que la supervivencia mediana global de los que no iniciaron el tratamiento con HAART fue de 3652 días ($< 0,001$).



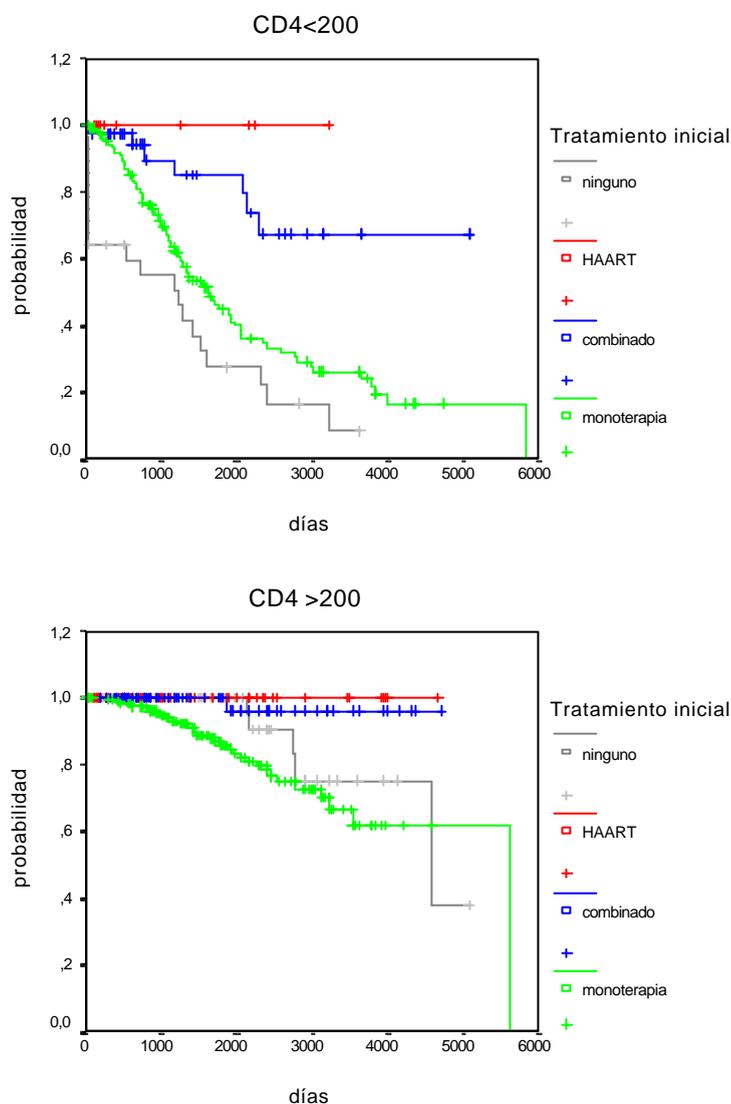
- ◆ Si analizamos la supervivencia según la modalidad de tratamiento recibido y la cifra de CD4, observamos que los pacientes con un recuento medio de *CD4 menor de 200* que llegaron a recibir tratamiento de alta eficacia tuvieron una mayor supervivencia que los que tomaron el resto de las modalidades de tratamiento, permaneciendo vivos todos los pacientes en el momento de cerrar el estudio (supervivencia mediana con ningún tratamiento: 1227 días; con monoterapia: 1217 días; con tratamiento combinado: 2068 días)

($p < 0,001$). Los pacientes con un recuento inicial de *CD4* mayor de 200 células que llegaron a recibir terapia combinada y de alta eficacia tuvieron una mejor supervivencia que los que recibieron las otras dos modalidades de tratamiento, permaneciendo vivos todos los pacientes en el momento de cerrar el estudio (supervivencia mediana con ningún tratamiento: 4595 días; con monoterapia 2392 días) ($p < 0,001$).



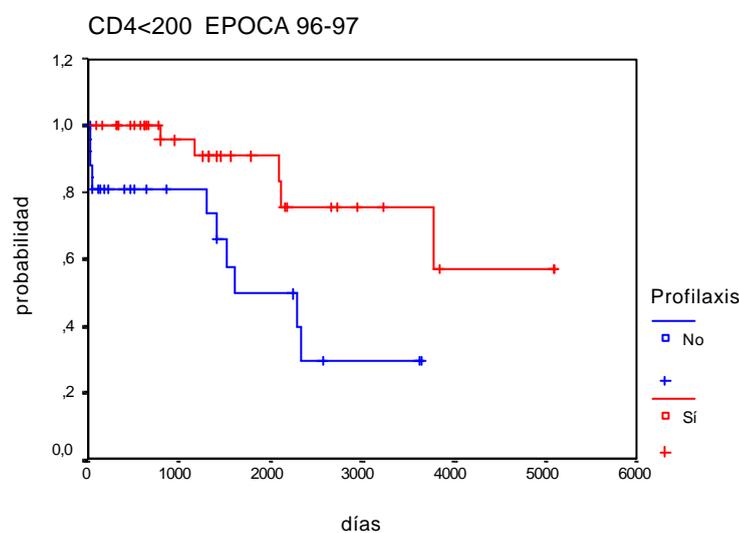
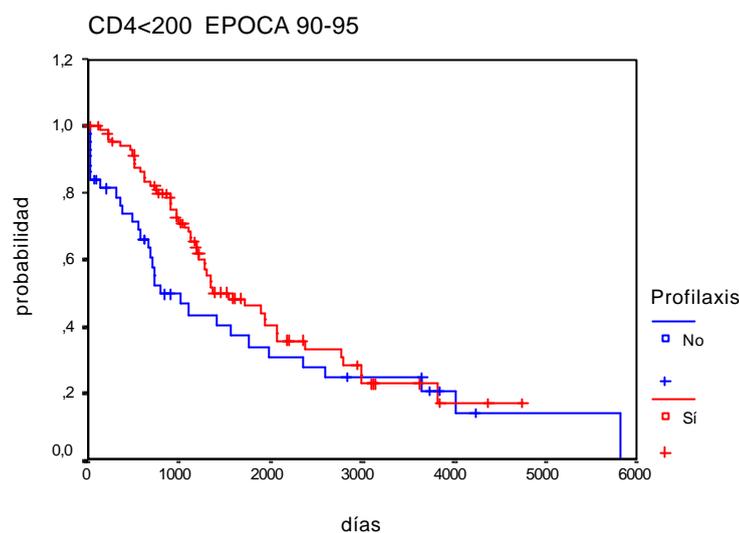
- ◆ Si analizamos la supervivencia según la modalidad de tratamiento antirretroviral con la que *iniciaron el tratamiento* observamos que los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de *CD4 menor de 200 células*, la supervivencia en el percentil 75 de los que iniciaron tratamiento con monoterapia fue de 907 días, de los que recibieron terapia combinada fue de 2122 días, de los que no recibieron tratamiento fue 33 días mientras que todos los pacientes que iniciaron tratamiento con combinaciones de alta eficacia estaban vivos en el momento de cerrar el estudio ($p < 0,001$). Los pacientes que iniciaron el tratamiento con HAART estaban todos vivos cuando se cerró el estudio mientras que la supervivencia mediana para los que no iniciaron tratamiento con HAART fue de 1722 días ($p = 0,047$).

En los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 mayor de 200 células, la supervivencia en el percentil 75 de los que iniciaron tratamiento con monoterapia fue de 2515 días, más del 75% de los pacientes que iniciaron tratamiento con terapia combinada estaban vivos en el momento de cerrar el estudio, la supervivencia en el percentil 75 de los que no recibieron tratamiento fue 4595 días y todos los pacientes que iniciaron tratamiento con combinaciones de alta eficacia estaban vivos en el momento de cerrar el estudio ($p < 0,001$). Los pacientes que iniciaron tratamiento con HAART estaban todos vivos cuando se cerró el estudio mientras que la supervivencia en el percentil 75 para los que no iniciaron el tratamiento con HAART fue de 3229 días ($p = 0,018$).



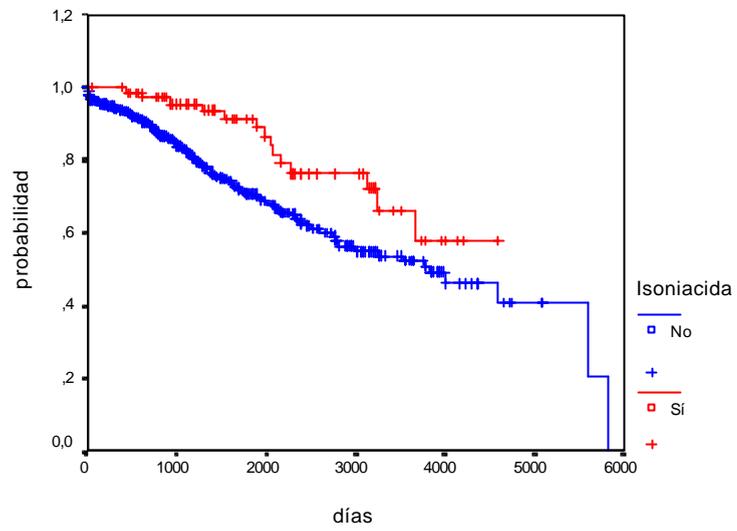
7. Supervivencia y profilaxis primaria con cotrimoxazol y/o pentamidina: los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células en la época 90-95 y recibieron profilaxis primaria con cotrimoxazol y/o pentamidina tuvieron una mejor supervivencia que los que no la recibieron (supervivencia mediana: 1542 días vs 781 días) (Long Rank 0,136, Breslow: 0,006). Los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células en la época 96-97, los que recibieron profilaxis con cotrimoxazol y/o pentamidina tuvieron una mejor

supervivencia que los que no hicieron profilaxis (supervivencia en el percentil 75: 3778 días vs 1287 días) ($p=0,003$).



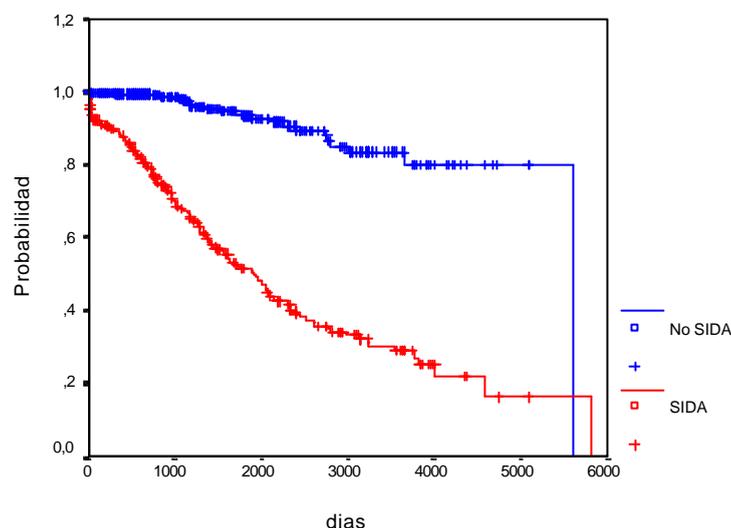
8. Supervivencia y profilaxis primaria con isoniacida: los pacientes que hicieron profilaxis con isoniacida tuvieron una mejor supervivencia que los que no hicieron profilaxis con isoniacida (supervivencia en el percentil 75: 3130 días vs 1520 días) ($p=0,012$).

Estudio de la infección VIH en el HUC



Estudio comparativo de la supervivencia entre los pacientes diagnosticados de SIDA y los pacientes que no cumplieron criterios de SIDA.

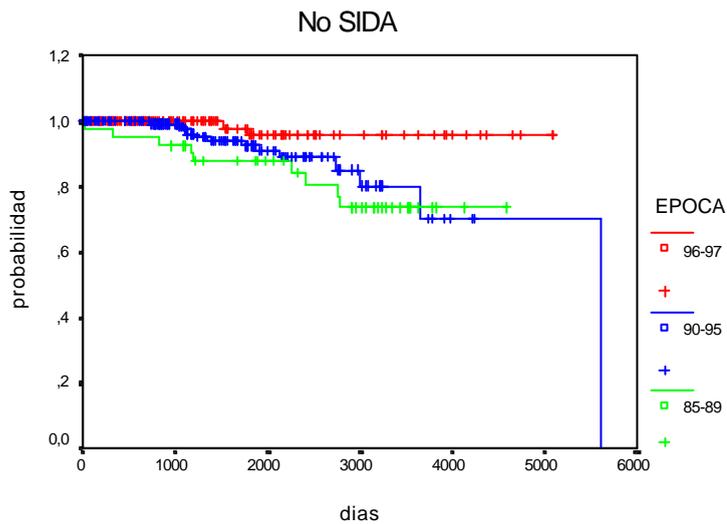
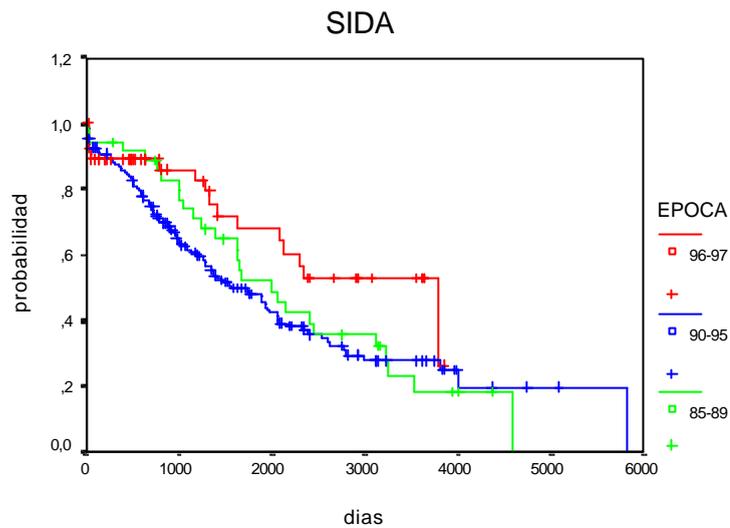
La supervivencia mediana de los pacientes que llegaron a cumplir criterios de SIDA fue de 1927 días y la de los pacientes sin criterios de SIDA de 5603 días ($p < 0,001$).



1. Supervivencia según épocas.

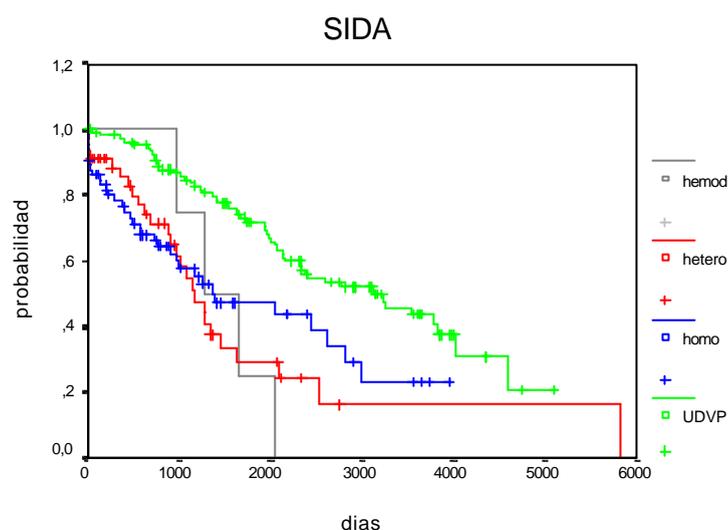
La supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron seguimiento en la época 85-89 y cumplieron criterios de SIDA fue de 1996 días, de los que iniciaron seguimiento en la época 90-95 y cumplieron criterios de SIDA fue de 1565 días y la de los que iniciaron seguimiento en la época 96-97 y cumplieron criterios de SIDA fue de 3778 días ($p=0,074$). La supervivencia en el percentil 75 de los pacientes que iniciaron seguimiento en la época 85-89 y no llegaron a cumplir criterios de SIDA fue de 2791 días, la de los que iniciaron

seguimiento en la época 90-95 y no llegaron a cumplir criterios de SIDA fue de 3652 días y más del 75% de los pacientes que iniciaron seguimiento en la época 96-97 y no llegaron a cumplir criterios de SIDA permanecían vivos en el momento de cerrar el estudio ($p=0,021$).

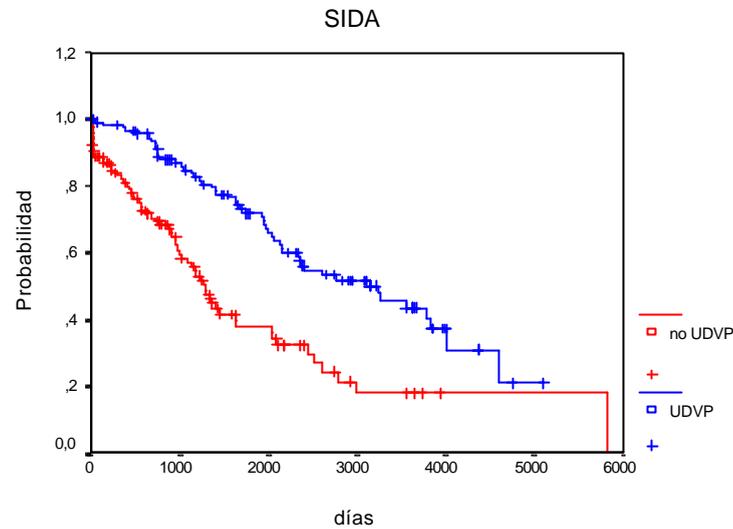


2. Supervivencia según actividad de riesgo.

Entre los pacientes que cumplieron criterios de SIDA, los UDVP tuvieron una supervivencia mediana de 3229 días, los homosexuales de 1364 días, los heterosexuales de 1178 días y los que adquirieron la infección por transfusión de hemoderivados de 1279 días ($p < 0,001$). En los pacientes no diagnosticados de SIDA, la supervivencia en el percentil 75 de los UDVP fue de 5603 días (supervivencia media: 4886 días) y más del 75% de los homosexuales y de los heterosexuales estaban vivos en el momento de cerrar el estudio (supervivencia media de homosexuales: 4701 días; de heterosexuales: 3372 días). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,567$).

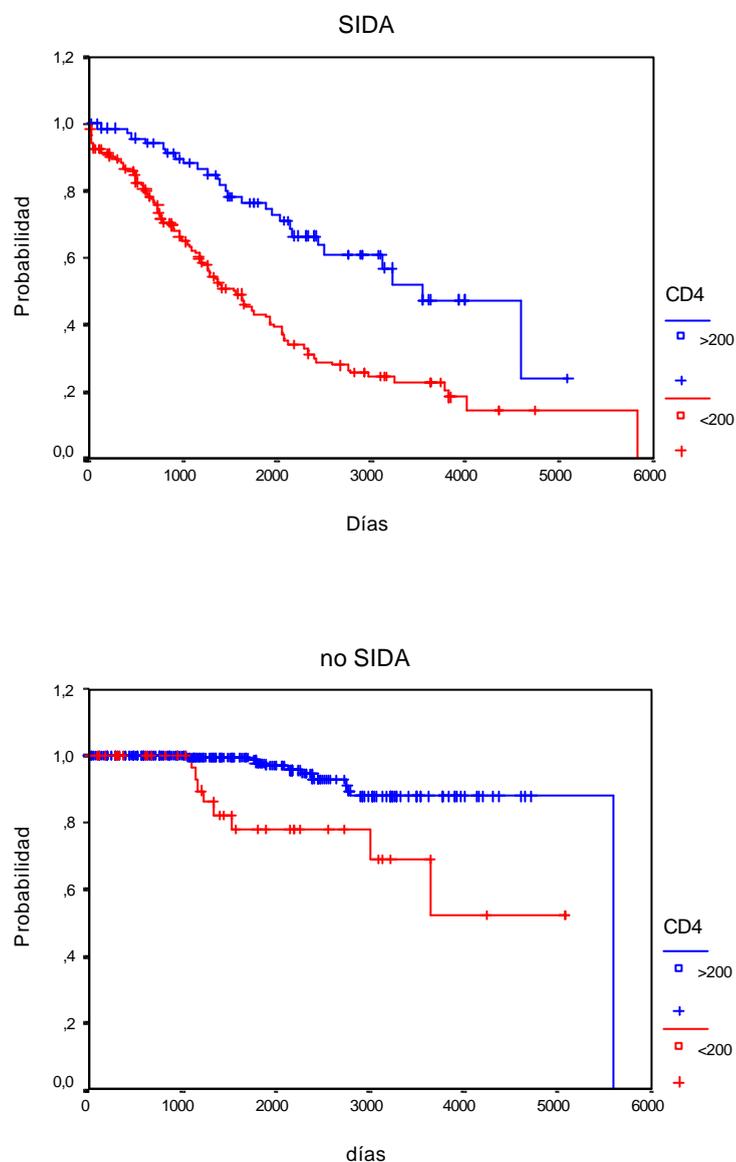


Los pacientes UDVP que cumplieron criterios de SIDA tuvieron una mejor supervivencia que los no UDVP (homosexuales, heterosexuales y por transfusión de hemoderivados) (supervivencia mediana: 3229 días vs 1287 días) ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los UDVP y los no UDVP que no cumplieron criterios de SIDA ($p=0,551$).



3. Supervivencia y CD4 iniciales.

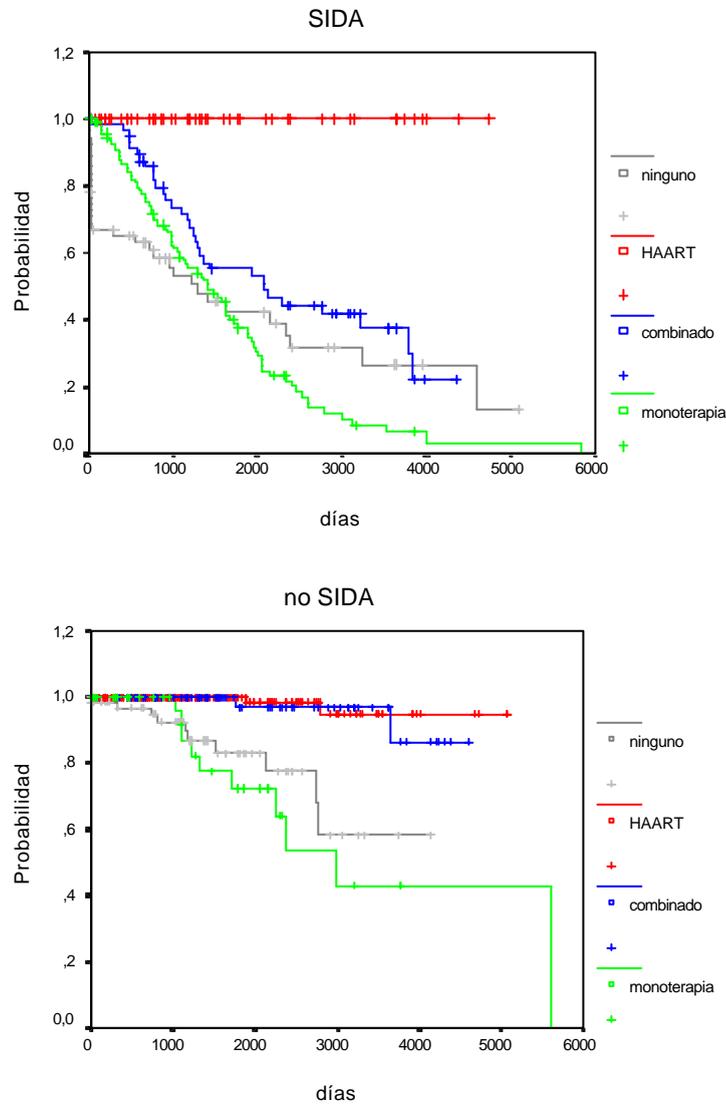
En los pacientes que llegaron a cumplir criterios de SIDA la supervivencia mediana de los que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células fue de 1542 días, frente a la de los que tenían un recuento mayor de 200 células que fue de 3537 días ($p < 0,001$). En los pacientes que no llegaron a cumplir criterios de SIDA la supervivencia en el percentil 75 de los que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células fue de 2999 días, frente a la de los que tenían un recuento de CD4 mayor de 200 células que fue de 5603 días ($p < 0,001$).



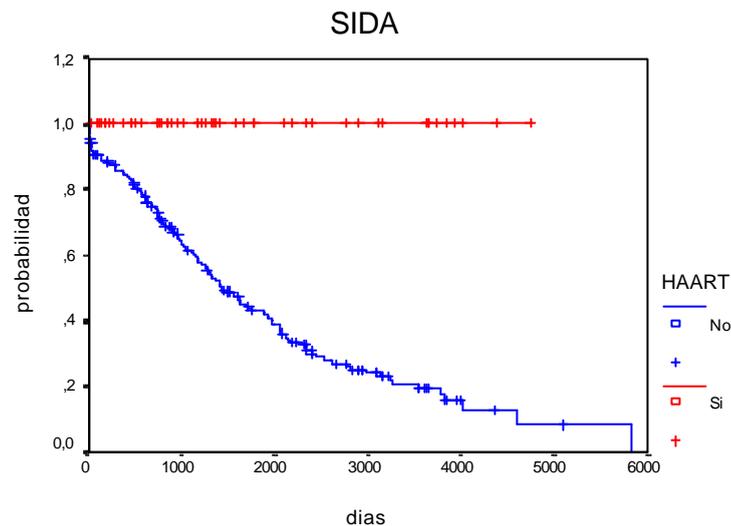
4. Supervivencia en pacientes con SIDA según el tratamiento antirretroviral.

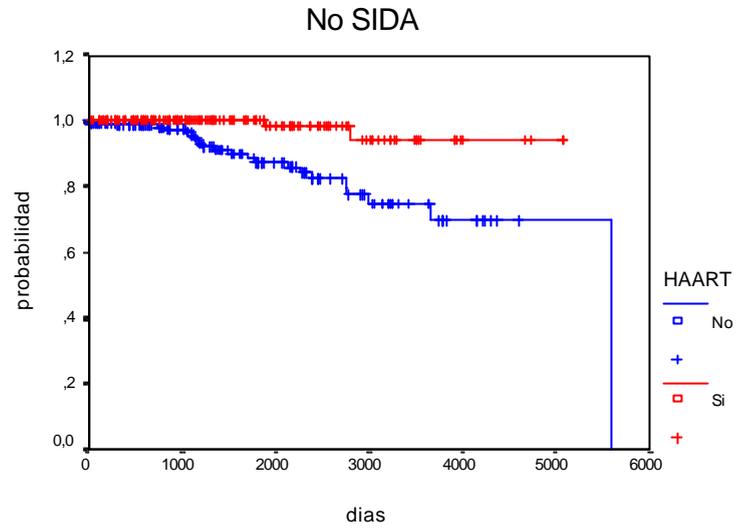
Entre los pacientes que cumplieron criterios de SIDA, la supervivencia mediana de los que llegaron a recibir sólo monoterapia fue de 1404 días, la de los que recibieron terapia combinada fue de 2082 días, los que llegaron a recibir terapia de alta eficacia estaban vivos en su totalidad al cerrar el estudio y los que no llegaron a recibir ningún tratamiento antirretroviral tuvieron una supervivencia mediana de 1287

días ($p < 0,001$). Entre los pacientes que no llegaron a cumplir criterios de SIDA, la supervivencia en el percentil 75 de los que llegaron a recibir sólo monoterapia fue de 1707 días; de los que llegaron a recibir terapia combinada o terapia de alta eficacia más del 75% estaban vivos en el momento de cerrar el estudio y los que no llegaron a recibir ningún tratamiento antirretroviral tuvieron una supervivencia en el percentil 75 de 2743 días ($p < 0,001$).

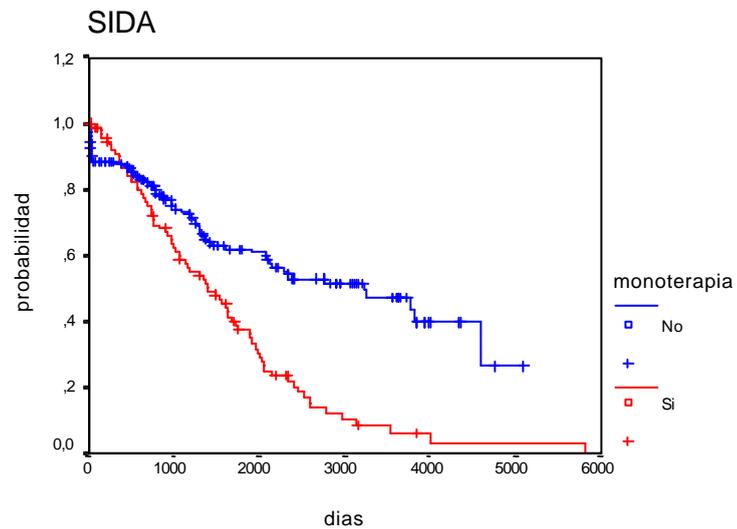


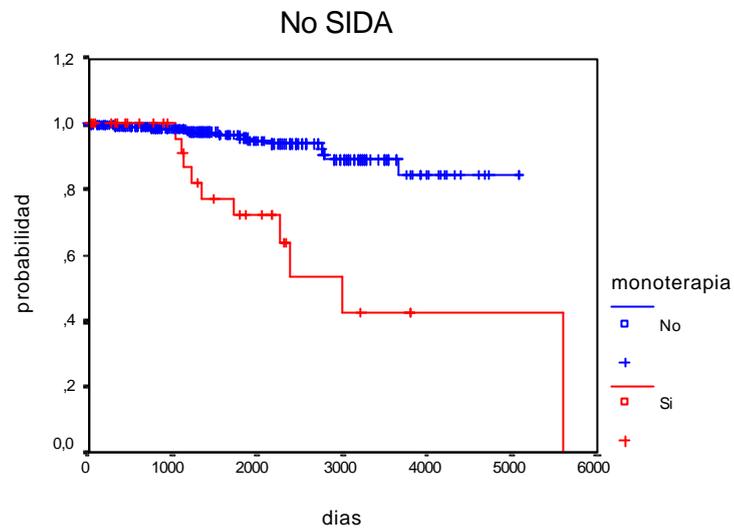
De los pacientes diagnosticados de SIDA, todos los que llegaron a tomar *HAART* continuaban vivos en el momento de cerrar el estudio; sin embargo, la mediana de supervivencia de los que no habían llegado a recibir terapia *HAART* fue de 1439 días; esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). De los pacientes sin criterios de SIDA, todos los que llegaron a recibir *HAART* permanecían vivos en el momento de cerrar el estudio y la mediana de supervivencia de los que no llegaron a recibir *HAART* fue de 5603 días; esta diferencia fue, también, estadísticamente significativa ($p < 0,001$).



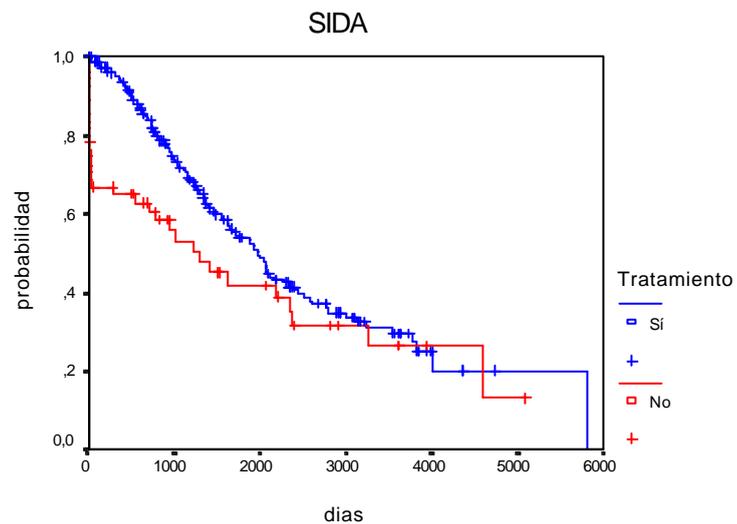


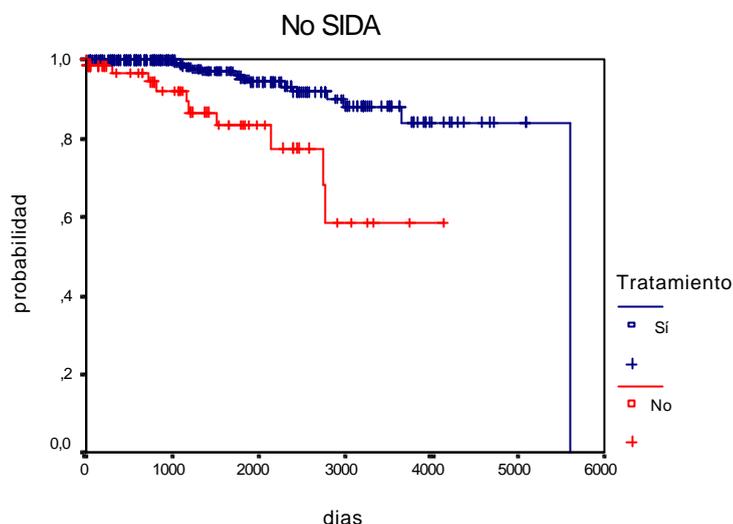
Los pacientes que sólo recibieron *monoterapia*, cumplieran o no criterios de SIDA, tuvieron una supervivencia menor que los que tomaron otro tipo de combinaciones ($p < 0,001$).





Los pacientes que *no recibieron tratamiento antirretroviral* tuvieron una peor supervivencia que los que recibieron tratamiento, tanto si cumplieron criterios de SIDA como si no ($p < 0,001$).





Supervivencia tras el diagnóstico de SIDA.

Para el análisis de los pacientes diagnosticados de SIDA se utilizó el tiempo desde el diagnóstico de SIDA hasta la última fecha de seguimiento o, en su caso, la fecha de fallecimiento.

La supervivencia mediana tras el diagnóstico de SIDA fue de 720 días.

1. Supervivencia tras el diagnóstico de SIDA según épocas.

La supervivencia mediana a partir del diagnóstico de SIDA de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 fue de 945 días, la de los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 fue de 660 días y más del 50% de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 permanecían vivos cuando se cerró el estudio. No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar la supervivencia en las tres épocas ($p=0,388$).

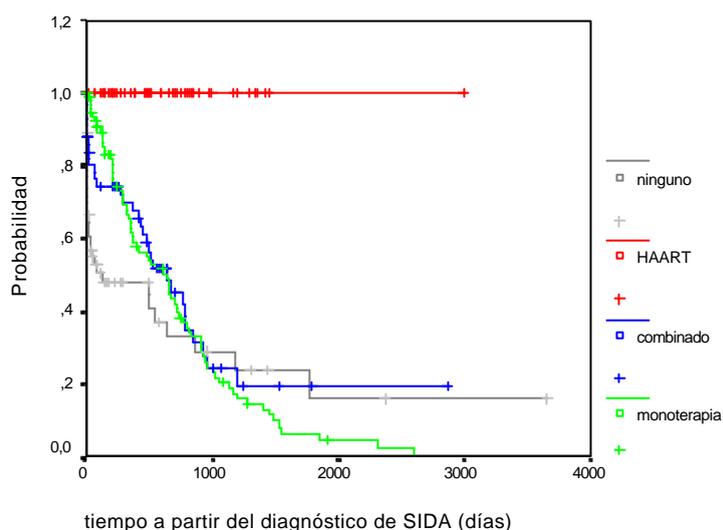
2. Supervivencia tras el diagnóstico de SIDA según la actividad de riesgo.

La supervivencia mediana a partir del diagnóstico de SIDA para los UDVP fue de 861 días, la de los homosexuales fue de 781 días, la de

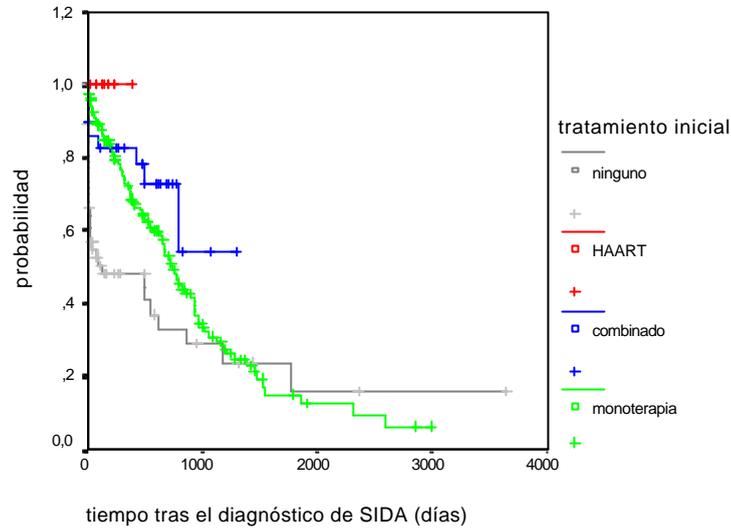
los heterosexuales de 672 días y la de los infectados por hemoderivados de 586 días ($p=0,114$).

3. Supervivencia tras el diagnóstico de SIDA según el tratamiento antirretroviral.

la supervivencia mediana tras el diagnóstico de SIDA de los pacientes que no llegaron a recibir tratamiento antirretroviral fue 135 días, de los que sólo llegaron a recibir monoterapia fue de 650 días, de los que llegaron a recibir terapia combinada fue de 644 días, en cambio, todos los pacientes que llegaron a recibir HAART estaban vivos en el momento de cerrar el estudio ($p<0,001$).

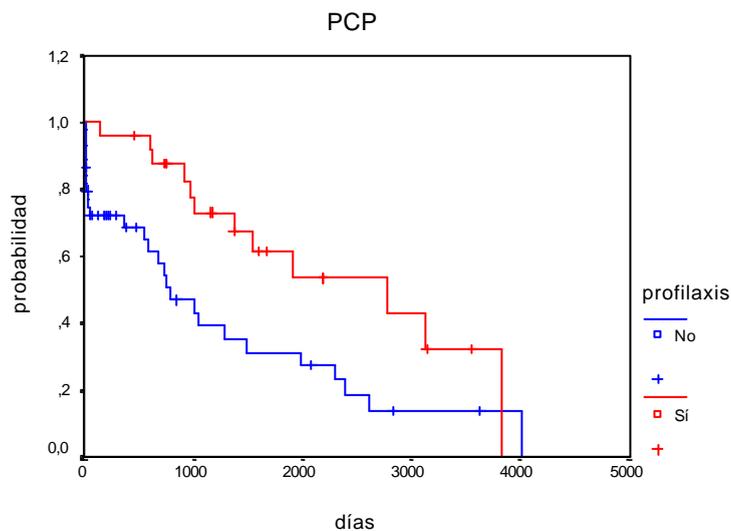


Los pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral con monoterapia la supervivencia tras el diagnóstico de SIDA en el percentil 75 fue de 318 días, la de los que iniciaron tratamiento con terapia combinada fue de 494 días, la supervivencia en el percentil 75 de los que no tomaron ningún tratamiento antirretroviral fue de 13 días y todos los pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral con combinaciones de alta eficacia y habían desarrollado SIDA estaban vivos en el momento de cerrar el estudio ($p=0,001$).

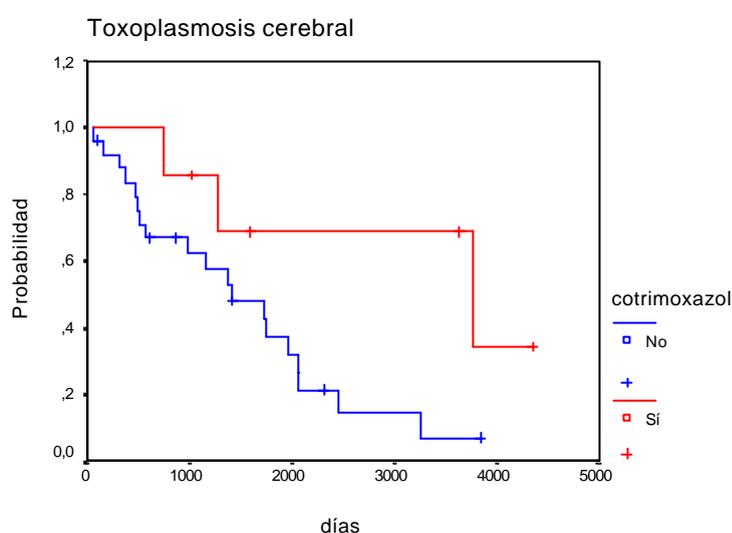


4. Supervivencia en pacientes con SIDA y profilaxis primaria.

- Los pacientes que desarrollaron neumonía por *Pneumocystis carinii* y habían recibido *profilaxis primaria con cotrimoxazol o pentamidina* tuvieron mejor supervivencia que los que no hicieron profilaxis primaria (supervivencia mediana: 2763 días vs 784 días) ($p=0,012$).



- Los pacientes que desarrollaron toxoplasmosis cerebral y habían recibido profilaxis con cotrimoxazol tuvieron una supervivencia mediana de 3778 días, frente a la de los que no habían realizado profilaxis que fue de 1412 días. Esta diferencia mostró una tendencia hacia la significación estadística ($p=0,056$).



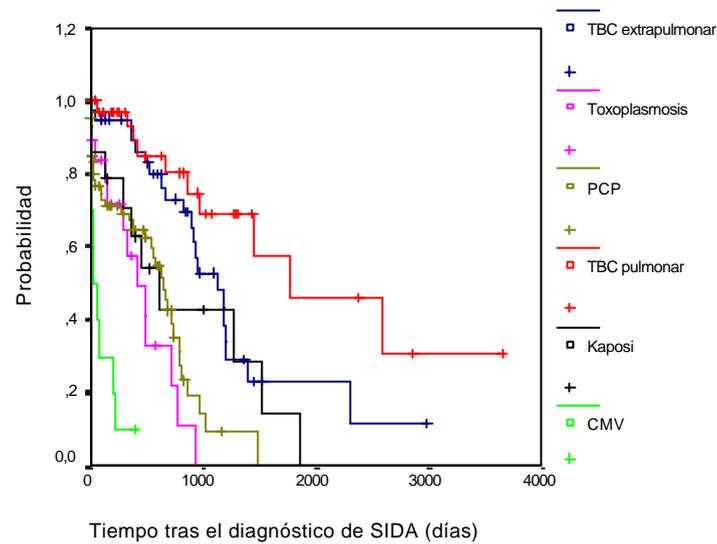
- No encontramos diferencias en la supervivencia de los pacientes que desarrollaron tuberculosis según hubieran realizado o no profilaxis con isoniacida ($p=0,851$).

5. Supervivencia tras el diagnóstico de SIDA según la enfermedad definitoria del SIDA.

En este análisis se consideraron aquellos procesos definitorios de SIDA más frecuentes: tuberculosis, PCP, toxoplasmosis cerebral, sarcoma de Kaposi y enfermedad por CMV.

Los pacientes cuya enfermedad definitoria del SIDA fue la enfermedad por CMV tuvieron una supervivencia mediana de 33 días; si fue una toxoplasmosis cerebral la supervivencia mediana fue de 417

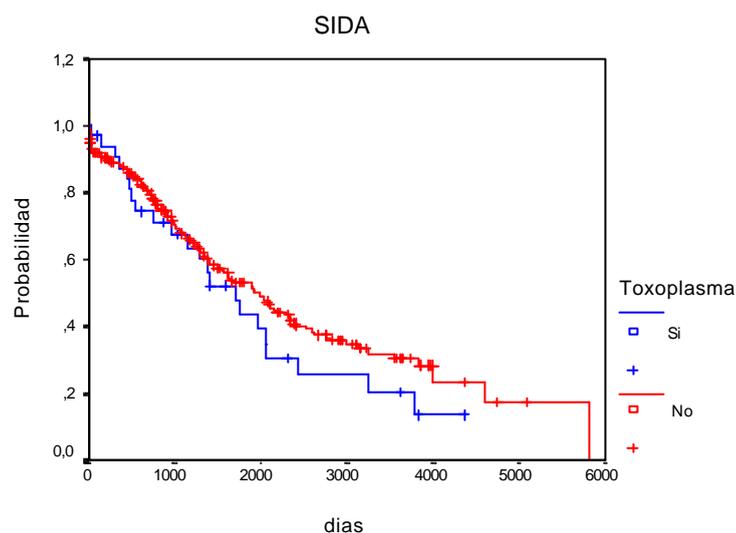
días; si el evento fue PCP la supervivencia mediana fue de 650 días; la supervivencia mediana de los que presentaron sarcoma de Kaposi fue de 610 días, si fue una tuberculosis extrapulmonar la supervivencia mediana fue 1131 días y si la enfermedad definitoria del SIDA fue tuberculosis pulmonar la supervivencia mediana fue 1767 días ($p < 0,001$).



Supervivencia de las enfermedades incluidas dentro de la categoría C de la clasificación de la infección VIH (1993).

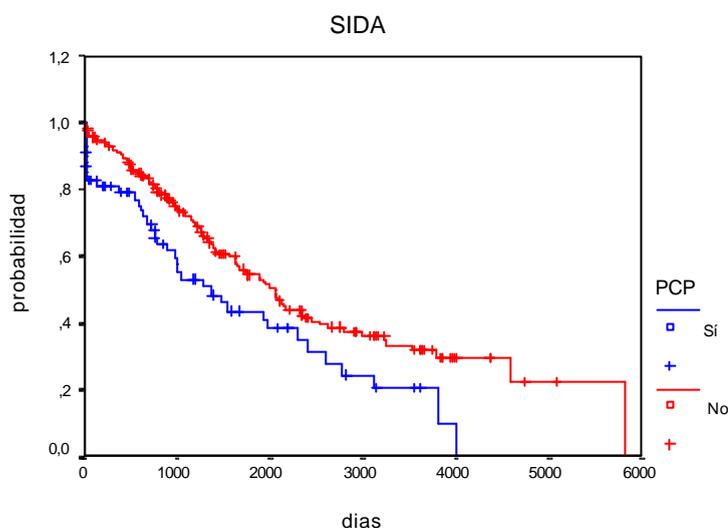
- **Supervivencia y Toxoplasmosis cerebral.** Fallecieron 22 de los 32 pacientes (68,7%) que habían desarrollado toxoplasmosis

La supervivencia mediana de los pacientes con SIDA que habían tenido un episodio de toxoplasmosis cerebral fue de 1722 días, y la de los pacientes con SIDA que no habían tenido toxoplasmosis cerebral fue de 1978 días ($p=0,270$).



Supervivencia de los pacientes diagnosticados de toxoplasmosis cerebral por épocas: la supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron seguimiento en la época 85-89 y desarrollaron toxoplasmosis cerebral fue 2447 días, la de los de la época 90-95 fue de 1364 días y la de los de la época 96-97 fue de 3778 días. Estas diferencias tenían una tendencia a la significación estadística (Log Rank=0,195, Breslow=0,079).

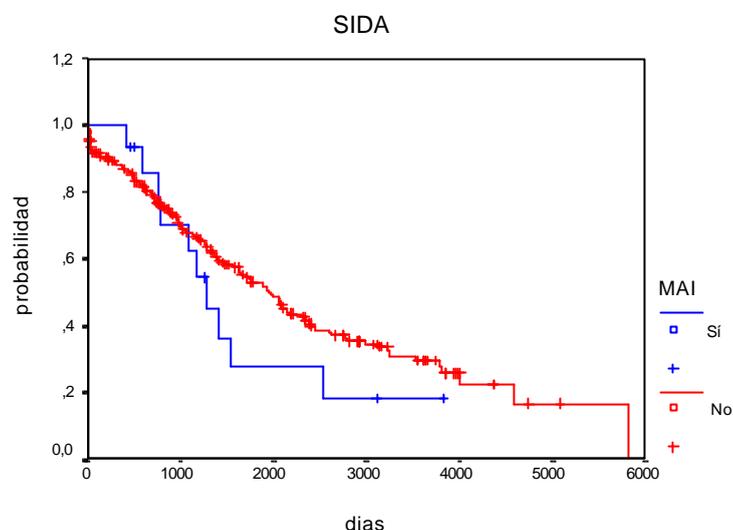
- **Supervivencia y neumonía por *Pneumocystis carinii*.** Fallecieron 41 de los 71 pacientes (57,7%) que habían desarrollado PCP. La supervivencia mediana de los pacientes con SIDA que habían desarrollado PCP fue de 1364 días, y la de los pacientes con SIDA que no habían desarrollado PCP fue de 2046 días($p=0,008$).



Supervivencia de los pacientes diagnosticados de PCP por épocas:

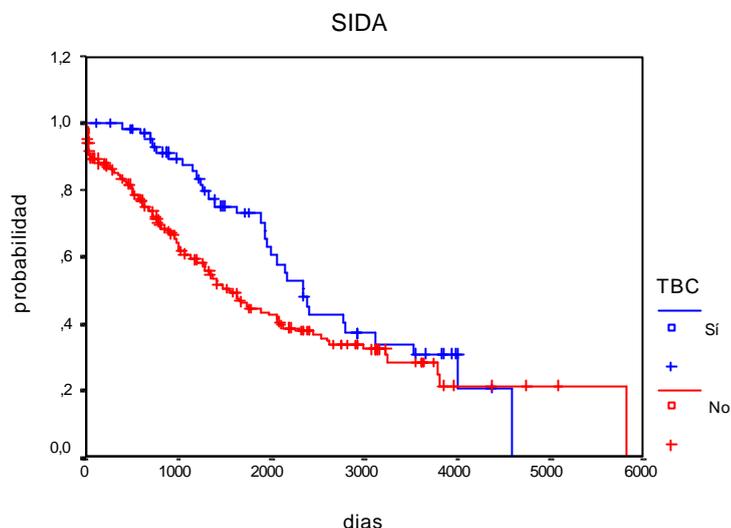
La supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron seguimiento en la época 85-89 y desarrollaron PCP fue 1012 días, de la época 90-95 y desarrollaron PCP fue 1542 días y de la época 96-97 y desarrollaron PCP fue 1287 días. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,453$).

- **Supervivencia e infección por MAI.** Fallecieron 10 de los 13 pacientes (76,9%) que habían desarrollado infección por MAI. La supervivencia mediana de los pacientes con SIDA que tuvieron una infección por MAI fue 1290 días y la de los pacientes con SIDA que no desarrollaron infección por MAI fue de 1956 días. La comparación de las supervivencias no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,339$).



Supervivencia de la infección por MAI por épocas: la supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron seguimiento en la época 85-89 y desarrollaron infección por MAI fue 763 días, la de los de la época 90-95 fue de 1542 días y la de los de la época 96-97 fue de 1167 días. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,225$).

- **Supervivencia y Tuberculosis.** Fallecieron 35 de los 68 pacientes (51,4%) que habían desarrollado tuberculosis, 10 de los 27 pacientes (37%) diagnosticados de tuberculosis pulmonar y 25 de los 41(60,9%) diagnosticados de tuberculosis extrapulmonar. La supervivencia mediana de los pacientes con SIDA que habían desarrollado tuberculosis fue mejor que la de los pacientes con SIDA que no habían presentado tuberculosis (2339 días vs 1542 días) ($p=0,030$).

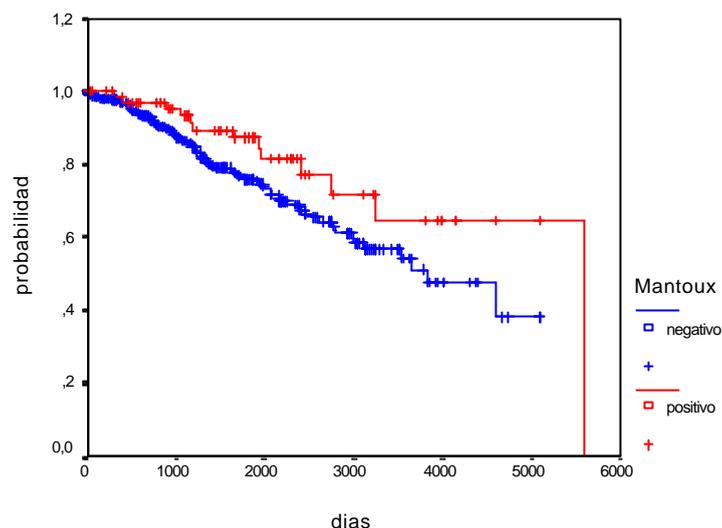


1. Supervivencia y tuberculosis según actividad de riesgo: no encontramos diferencias en la supervivencia de los pacientes con tuberculosis en relación a la actividad de riesgo ($p=0,113$).
2. Supervivencia y tuberculosis por épocas: la supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron seguimiento en la época 85-89 y desarrollaron tuberculosis pulmonar fue de 4595 días, la de los de la época 90-95 fue de 2795 días y los de la época 96-97 estaban todos vivos cuando se cerró el estudio. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,047$).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los pacientes que desarrollaron tuberculosis extrapulmonar en las distintas épocas ($p=0,156$).

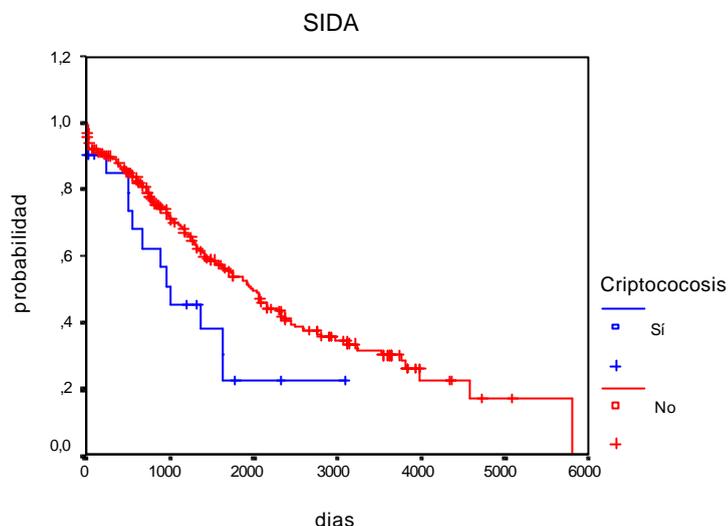
3. Supervivencia según la localización de la tuberculosis: los pacientes con tuberculosis de localización extrapulmonar tuvieron una peor supervivencia que los pacientes con tuberculosis pulmonar (supervivencia mediana: 4009 días vs 1996 días) ($p=0,005$).
4. Supervivencia según el resultado del Mantoux: los pacientes con Mantoux negativo tuvieron una peor supervivencia que los que tenían Mantoux positivo (supervivencia mediana 3820 días vs 5603 días). La

comparación de ambas supervivencias medianas fue casi significativa ($p=0,052$).



Los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células y tenían un Mantoux positivo tuvieron una supervivencia mediana de 2399 días y la de los que tenían Mantoux negativo fue de 1620 días ($p=0,365$). Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento inicial de CD4 mayor de 200 células, los que tenían un Mantoux positivo tuvieron una supervivencia en el percentil 75 de 5603 días y la supervivencia en el percentil 75 de los que tenían Mantoux negativo fue de 3537 días ($p=0,374$).

- Supervivencia e infección por Criptococos.** Fallecieron 13 de los 20 pacientes (65%) que habían desarrollado infección por Criptococo. Los pacientes que habían desarrollado criptococosis mostraban una peor supervivencia que el resto de los pacientes con SIDA (supervivencia mediana: 1010 días vs 1996 días). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,033$).

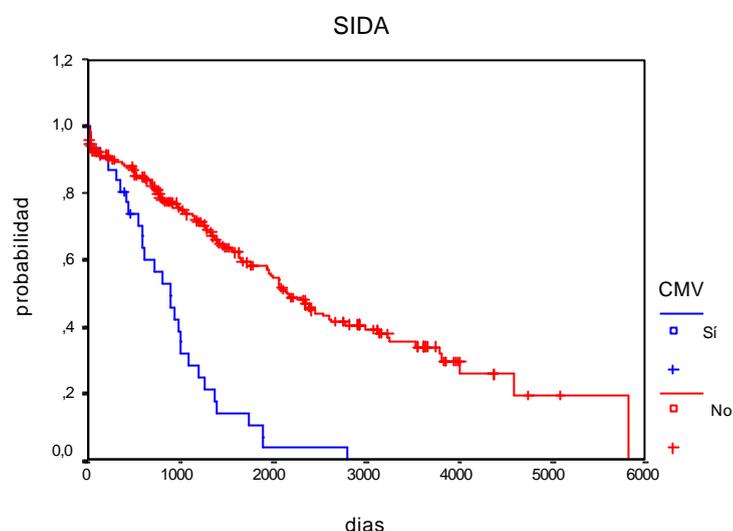


Supervivencia de los pacientes diagnosticados de criptococosis por épocas:

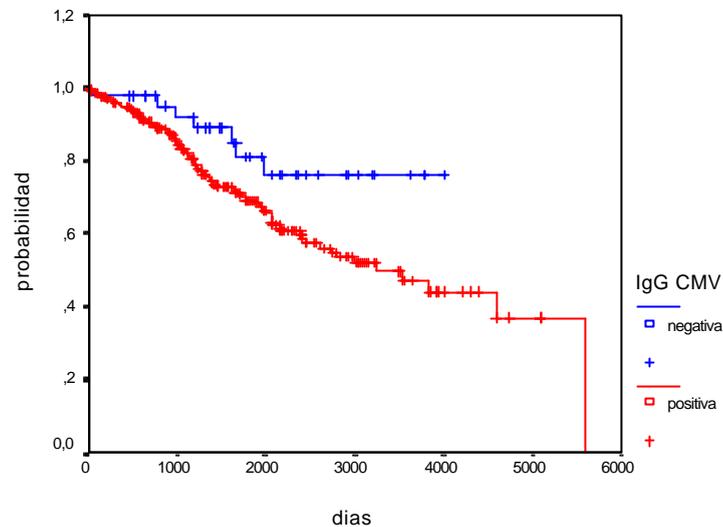
La supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron seguimiento en la época 85-89 y desarrollaron criptococosis fue 1010 días, la de los de la época 90-95 fue de 907 días y la de los de la época 96-97 fue de 1619 días. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,722$).

- **Supervivencia y enfermedad por Citomegalovirus (CMV).**

Fallecieron 30 de los 31 pacientes (96,7%) que habían desarrollado infección por CMV. La supervivencia mediana de los pacientes con SIDA que habían desarrollado enfermedad por Citomegalovirus (ocular y extraocular) fue menor que la del resto de pacientes con SIDA (supervivencia mediana: 888 días vs 2150 días) ($p<0,001$).

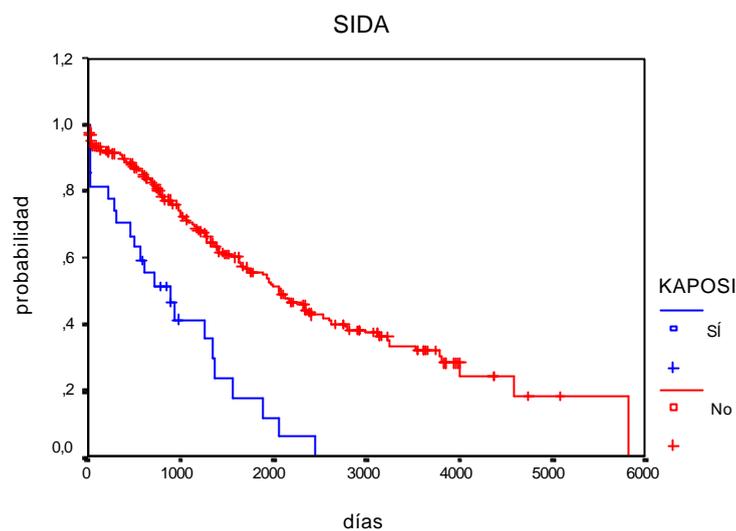


1. Supervivencia de los pacientes diagnosticados de enfermedad por CMV por épocas: La supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 y desarrollaron enfermedad por CMV fue de 819 días, la de los de la época 90-95 fue de 888 días. Todos los que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 y desarrollaron enfermedad por CMV (2 casos) permanecían vivos en el momento de cerrar el estudio. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,729$).
2. Supervivencia según los resultados de la serología de CMV: los pacientes con una serología IgG positiva para CMV tuvieron una peor supervivencia mediana que aquellos con IgG negativa ($p=0,035$).



Los pacientes con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células que tenían serología de CMV positiva tuvieron una supervivencia mediana de 1227 días, frente a los que tenían serología de CMV negativa con una supervivencia mediana de 1678 días ($p=0,830$). Los pacientes con un recuento inicial de CD4 mayor de 200 células que tenían serología de CMV positiva tuvieron una supervivencia mediana de 4595 días, mientras que más del 50% de los que tenían serología de CMV negativa estaban vivos en el momento de cerrar el estudio ($p=0,070$).

- **Supervivencia y sarcoma de Kaposi.** Fallecieron 23 de los 27 pacientes (85%) que habían desarrollado sarcoma de Kaposi. Los pacientes diagnosticados de sarcoma de Kaposi tuvieron una peor supervivencia que el resto de los pacientes con SIDA (supervivencia mediana 888 días vs 2050 días) ($p<0,001$).

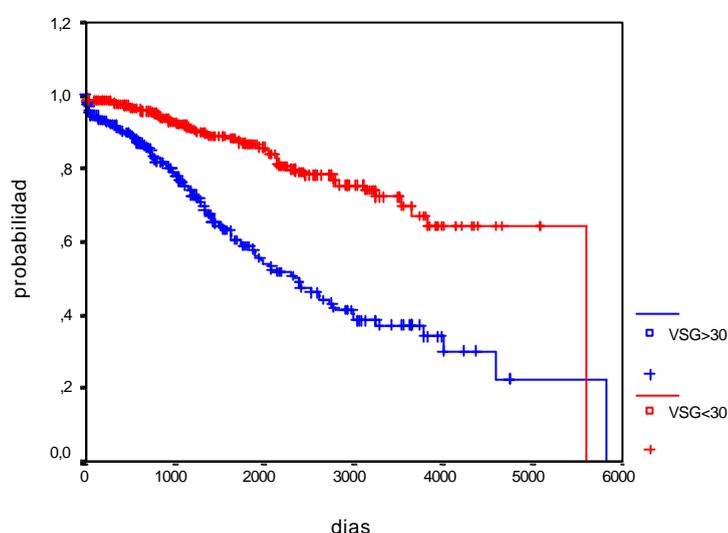


Supervivencia de los pacientes diagnosticados de sarcoma de Kaposi por épocas: la supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron seguimiento en la época 85-89 y desarrollaron Kaposi fue de 12 días, la de los de la época 90-95 fue de 888 días y la de los de la época 96-97 y desarrollaron Kaposi fue de 21 días. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas dado el escaso número de casos en cada grupo ($p=0,523$).

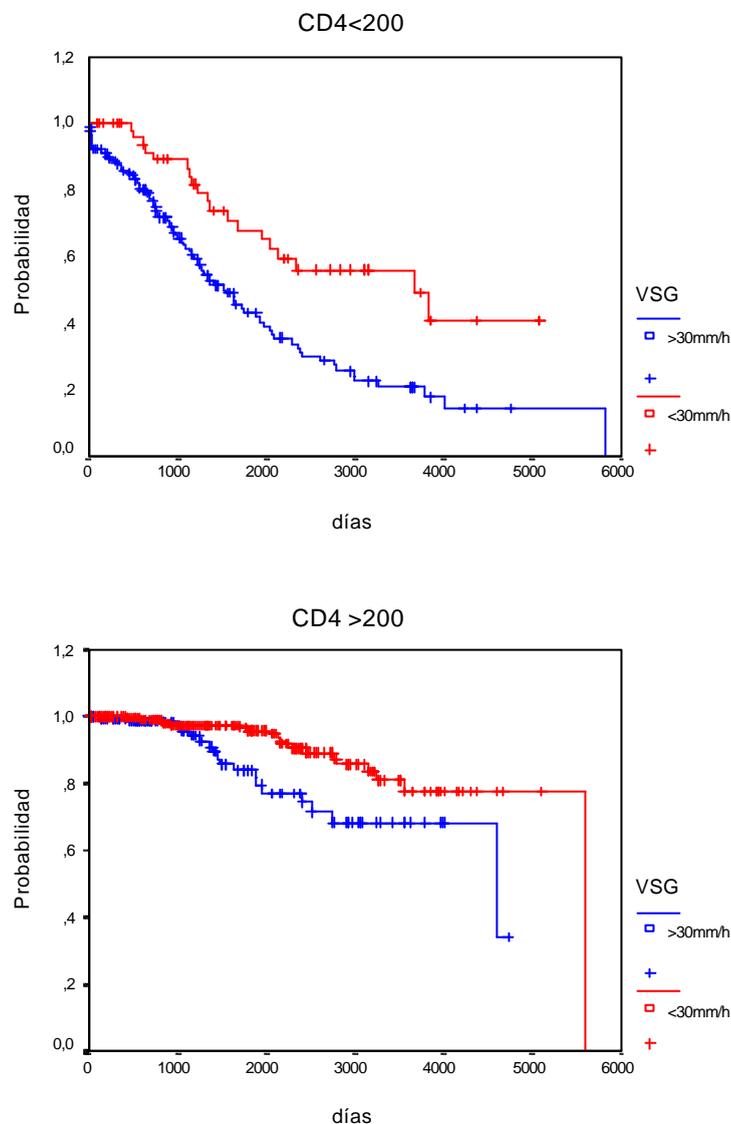
No se realizó análisis de supervivencia con el resto de las enfermedades dado el dudoso valor estadístico por el escaso número de casos.

Supervivencia según los resultados analíticos.

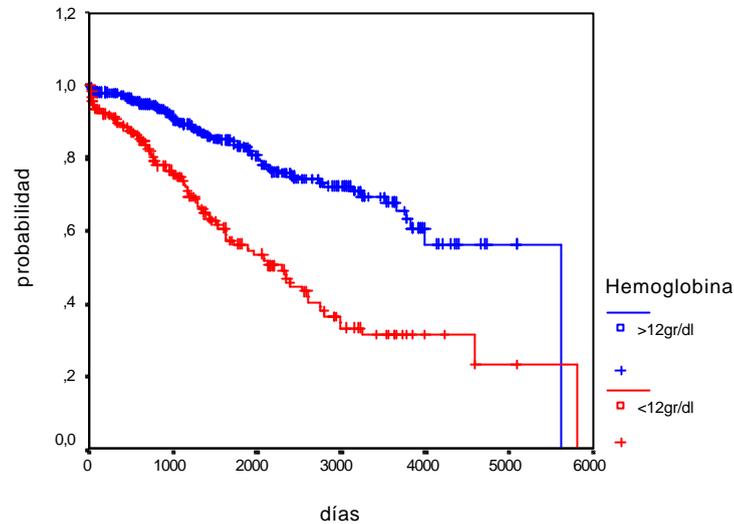
- **Velocidad de sedimentación globular (VSG):** La supervivencia mediana de los pacientes que tenían una VSG mayor de 30/mm al inicio del seguimiento fue peor que la de los que tenían una VSG menor de 30/mm (2339 días vs 5603 días) ($p < 0,001$).



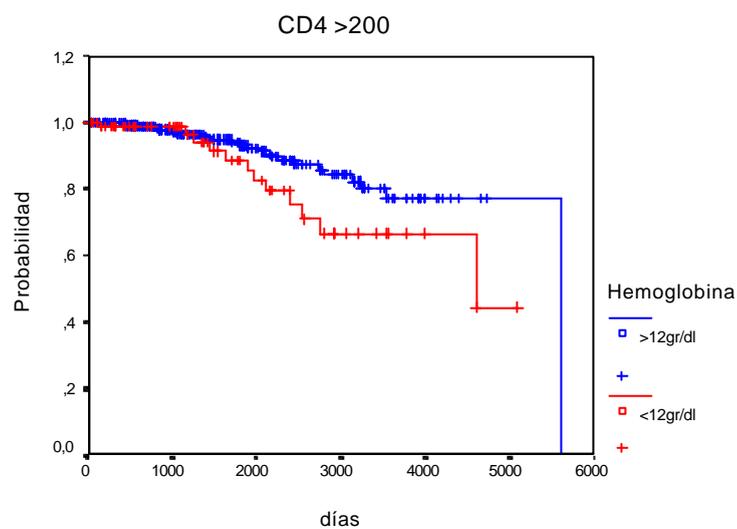
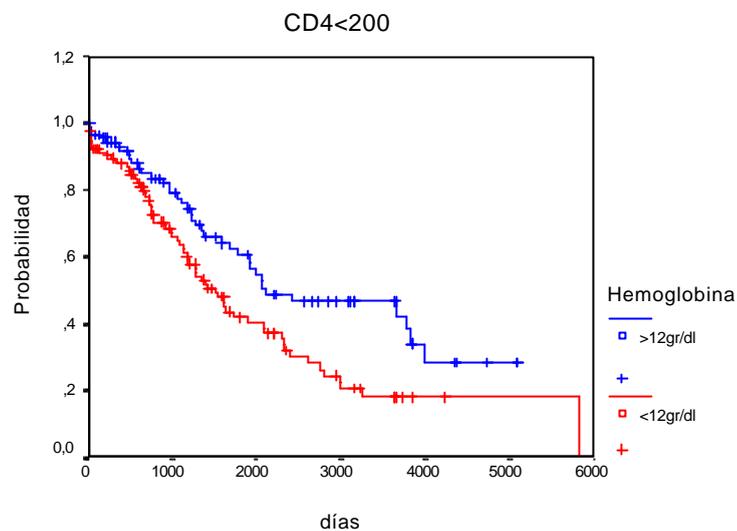
La supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células y tenían una VSG al inicio del seguimiento menor de 30mm/h fue de 3652 días frente a la de los que tenían una VSG mayor o igual de 30mm/h que fue de 1542 días ($p = 0,001$). En los pacientes que iniciaron seguimiento con una cifra de CD4 mayor de 200 células y una VSG menor de 30mm/h la supervivencia mediana fue de 5603 días y en aquellos con una VSG mayor o igual de 30mm/h fue de 4595 días ($p < 0,004$).



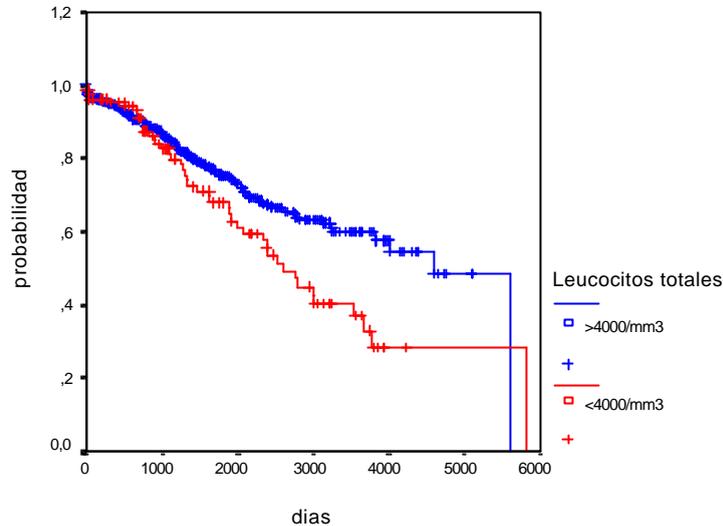
- **Hemoglobina:** los pacientes con una cifra de hemoglobina menor de 12 g/dl mostraron una peor supervivencia que los que tenían una cifra de hemoglobina mayor de 12 g/dl (2290 días vs 5603 días ($p < 0,001$)). Los mismos resultados se obtuvieron utilizando como punto de corte una cifra de hemoglobina mayor o menor de 12,5 g/dl.



La supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células y tenían una cifra de hemoglobina al inicio del seguimiento menor de 12 g/dl fue de 1520 días y la de los que tenían una cifra de hemoglobina mayor o igual de 12 g/dl fue de 2122 días ($p=0,008$). En los pacientes que iniciaron el seguimiento con una cifra de CD4 mayor de 200 células y una cifra de hemoglobina menor de 12 g/dl la supervivencia mediana fue de 4595 días y en aquellos con una cifra de hemoglobina mayor o igual a 12 g/dl fue de 5603 días ($p=0,058$). Los mismos resultados se obtuvieron utilizando como punto de corte una cifra de hemoglobina de 12,5 g/dl.

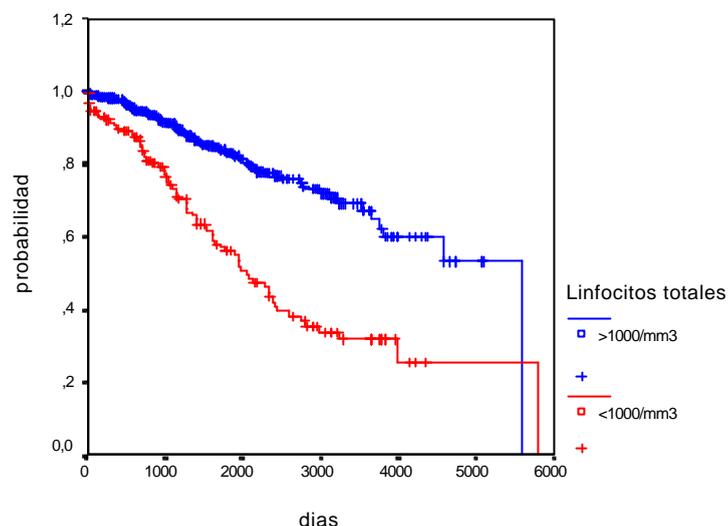


- **Leucocitos totales:** al analizar la cifra de leucocitos con la supervivencia observamos una peor supervivencia en los pacientes con una cifra menor de 4000 células/mm³ al inicio del seguimiento, frente a los que tenían un recuento igual o superior (2604 días vs 4595 días) (p=0,011).

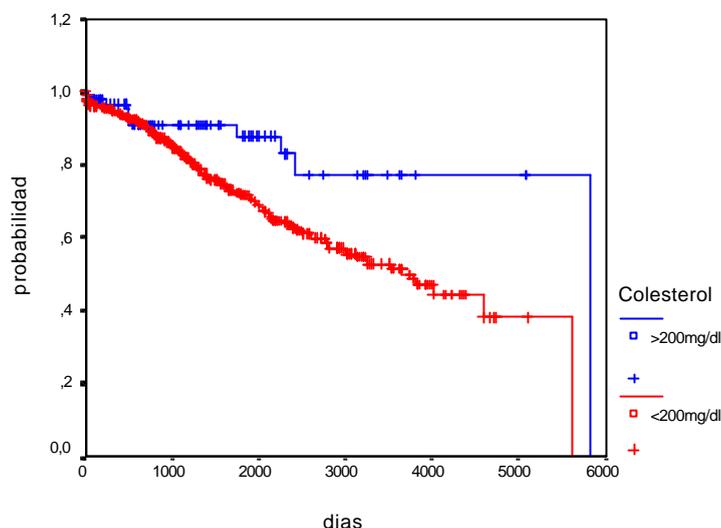


La supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células y tenían una cifra de leucocitos menor de 4000/mm³ al inicio del seguimiento fue de 2335 días y la de los que tenían una cifra de leucocitos mayor o igual de 4000/mm fue de 1619 días. Estas diferencias mostraron una tendencia hacia la significación estadística (Log Rank 0,245; Breslow 0,054). La supervivencia en el percentil 75 de los pacientes que iniciaron seguimiento con una cifra de CD4 mayor de 200 células y una cifra de leucocitos menor de 4000/mm fue de 2515 días y la de aquellos con una cifra de leucocitos mayor o igual de 4000/mm fue de 4595 días ($p=0,509$).

- **Linfocitos totales:** los pacientes con una cifra de linfocitos menor de 1000 células/mm³ al inicio del seguimiento tuvieron una peor supervivencia mediana que los que tenían una cifra igual o superior (2050 días vs 5603 días) ($p<0,001$).

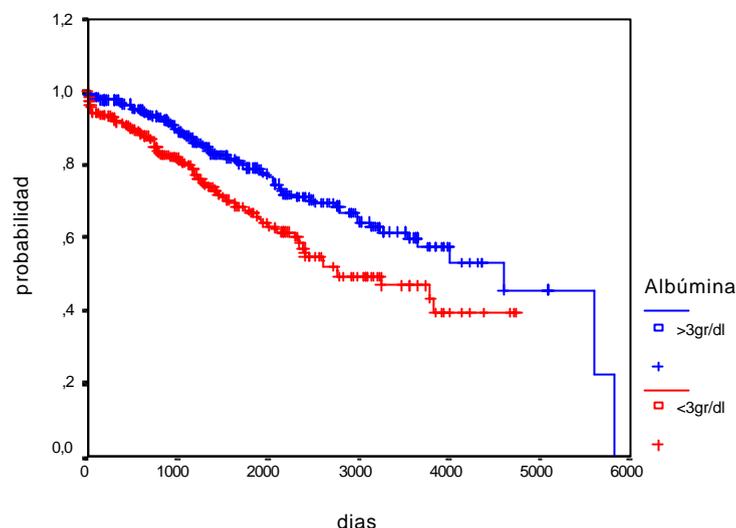


- **Plaquetas:** al analizar las cifras iniciales en diferentes puntos de corte (150000, 100000, 50000) no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia.
- **Triglicéridos:** no hubo diferencias al comparar los pacientes que al inicio del seguimiento tenían una cifra de triglicéridos mayor o menor de 200 mgr/dl, ni en los pacientes con SIDA ($p=0,821$) ni en los que no cumplían criterios de SIDA ($p=0,479$). Tampoco hubo diferencias al analizar la cifra de triglicéridos en el momento del diagnóstico de SIDA ($p=0,733$).
- **Colesterol:** los pacientes con una cifra de colesterol menor de 200mg/dl al inicio del seguimiento, mostraron una supervivencia mediana menor que los pacientes con una cifra mayor de 200mg/dl (3778 días vs 5819 días) ($p=0,006$).



La supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células y tenían una cifra de colesterol al inicio del seguimiento menor de 200 mg/dl fue de 1927 días y la de los que tenían una cifra de colesterol mayor o igual de 200 mg/dl fue 1619 días ($p=0,725$). Los pacientes que iniciaron el seguimiento con una cifra de CD4 mayor de 200 células y una cifra de colesterol menor de 200 mg/dl tuvieron una supervivencia mediana de 5603 días y el 50% de aquellos con una cifra de colesterol mayor de 200 mg/dl permanecían vivos en el momento de cerrar el estudio ($p=0,254$).

- **Albúmina:** los pacientes que tenían una cifra de albúmina al inicio del seguimiento menor de 3 g/dl tenían peor supervivencia que los que tenían cifras igual o superiores a 3 g/dl (supervivencia mediana 2763 días vs 4595 días) ($p<0,001$).

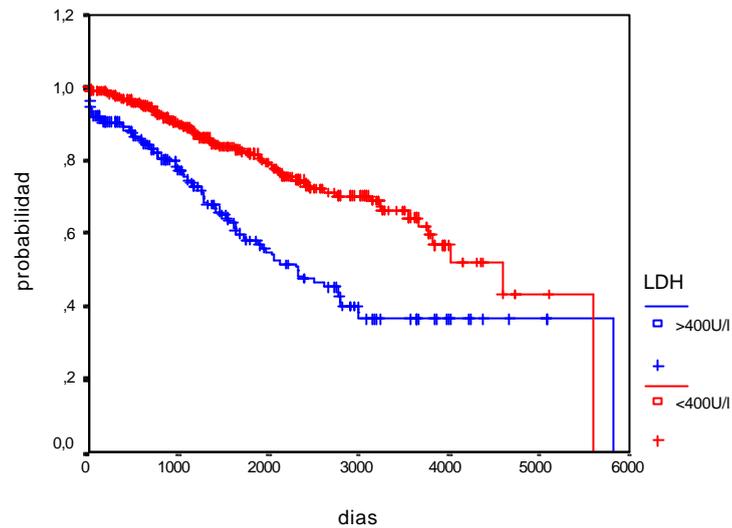


La supervivencia mediana de los pacientes que iniciaron seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células y tenían una cifra de albúmina al inicio del seguimiento menor de 3 g/dl fue 1722 días y la de los que tenían una cifra de albúmina mayor o igual a 3 g/dl fue de 1927 días ($P=0,145$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en los pacientes que iniciaron el seguimiento con una cifra de CD4 mayor de 200 células en relación con la cifra de albúmina ($p=0,578$).

- **LDH:** la supervivencia mediana de los pacientes con una cifra de LDH al inicio del seguimiento mayor o igual de 400 U/l, mostraron una peor supervivencia que los que tenían una cifra menor (4595 días vs 2335 días) ($p<0,001$).

La supervivencia de los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células y tenían una cifra de LDH menor de 400 U/l fue de 2082 días y la de los que tenían una cifra de LDH mayor o igual a 400 U/l fue de 1619 días ($p=0,164$). En los pacientes que iniciaron el seguimiento con una cifra de CD4 mayor de 200 células y una cifra de LDH menor de 400 U/l la supervivencia en el percentil 75 fue de 4595 días y en

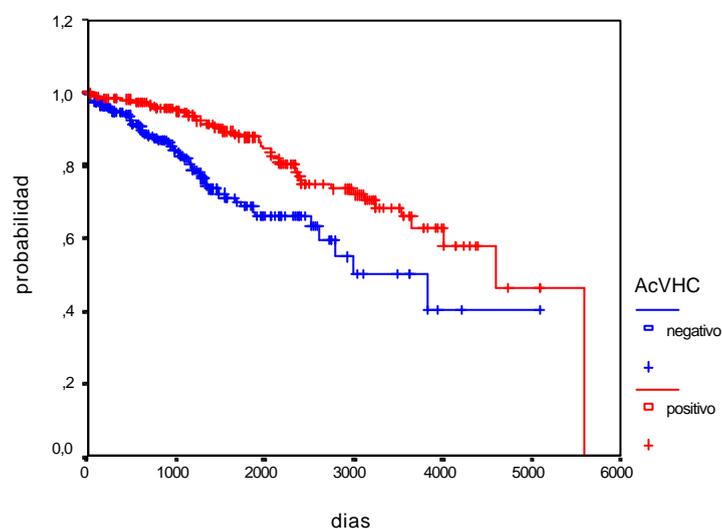
aquellos con una cifra de LDH mayor o igual a 400 U/l fue de 2791 días ($p=0,472$).



- **Bilirrubina:** no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia al comparar cifras de bilirrubina mayores o menores de 1 gr/dl al inicio del seguimiento ($p=0,465$). Tampoco encontramos diferencias en la supervivencia según la cifra inicial de bilirrubina en relación al recuento de CD4 al inicio del seguimiento.

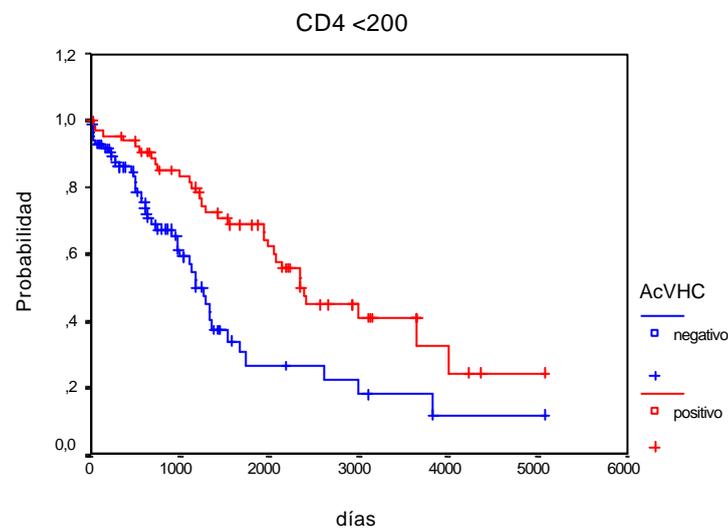
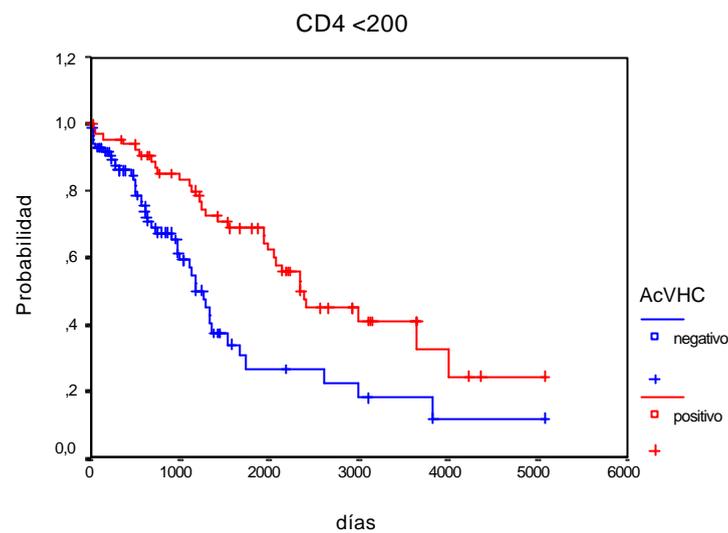
Supervivencia según los resultados de la serología.

- **Serología de hepatitis B:** los pacientes con HbsAg positivo tuvieron una peor supervivencia mediana que los que tenían serología negativa. La comparación de las supervivencias medianas no fue estadísticamente significativa ($p=0,942$). Sin embargo, aquellos pacientes con HbcAc positivo tenían una mejor supervivencia que los negativos aunque sin significación estadística ($p=0,589$). Tampoco encontramos diferencias según el recuento inicial de CD4.
- **Serología de hepatitis C:** los pacientes con AcVHC positivo, tenían una mejor supervivencia mediana que los que tenían serología negativa (supervivencia mediana: 4595 días vs 2983 días) ($p<0,001$).



Los pacientes con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células y una serología de hepatitis C positiva tuvieron una supervivencia mediana de 2383 días y en los pacientes con serología negativa fue de 1264 días ($p<0,001$). Los pacientes con un recuento inicial de CD4 mayor de 200 células y una serología positiva tuvieron una supervivencia mediana de 5603

días; de los que tenían serología negativa, más del 50% estaban vivos en el momento de cerrar el estudio (p=0,044).



- **Serología de Lues:** no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar la supervivencia según los resultados de la serología VDRL o FTA (p= 0,309 y p=0,245 respectivamente).

El análisis de supervivencia, con todas las variables descritas hasta ahora, también se realizó utilizando el tiempo entre la fecha de inicio del seguimiento en nuestro centro y la fecha de fallecimiento o la fecha del último seguimiento en el hospital en el caso de no haber fallecido.

Los resultados estadísticos obtenidos son similares a los expuestos, aunque al utilizar un tiempo más corto mostraba una menor significación estadística. El único resultado diferente fue el obtenido con el análisis del Mantoux en el que, aunque la supervivencia fue menor en los pacientes con Mantoux negativo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,357$).

ANALISIS MULTIVARIADO DE LOS FACTORES PRONOSTICOS.

Las variables categóricas y las variables cuantitativas con valor pronóstico en el análisis univariado fueron sometidas a un análisis de regresión de Cox. Las variables categóricas analizadas fueron: épocas, UDVP, SIDA, profilaxis con cotrimoxazol y/o pentamidina, tratamiento antirretroviral (ninguno, monoterapia, combinada y de alta eficacia o HAART), PCP, tuberculosis, criptococosis, enfermedad por CMV, sarcoma de Kaposi, IgG CMV, Mantoux, AcVHC, HbcAc. Las variables cuantitativas introducidas se agruparon para su mejor análisis: edad, recuento de CD4 (mayor y menor de 200 CD4/mm³), linfocitos totales (mayores y menores de 1000/mm³), VSG (mayor y menor de 30mm/1hora), hemoglobina (mayor y menor de 12 g/dl), leucocitos totales (mayor y menor de 4000/mm³) colesterol (mayor y menor de 200 mg/dl), albúmina (mayor y menor de 3 g/dl), LDH (mayor y menor de 400 U/l). En el análisis multivariado no se incluyó la carga viral porque sólo tres pacientes con esta variable fallecieron en el seguimiento.

El análisis de regresión se realizó inicialmente agrupando las variables relacionadas en un mismo sector; posteriormente se seleccionaron las variables con valor pronóstico en cada una de las áreas para su análisis final. De cada variable con valor pronóstico independiente se indica el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y el nivel de significación (p).

- En un primer estudio se agruparon las variables relacionadas con la serología: Mantoux, HBcAc, AcVHC, IgG CMV. De este grupo ninguna variable mostró valor pronóstico independiente.
- En un segundo estudio se agruparon las cuatro modalidades de tratamiento antirretroviral y la cifra de CD4 inicial, segmentando el análisis por el factor SIDA. Las variables con valor pronóstico independiente fueron:

<i>Variable</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
No tratamiento	1,94	1,1 - 3,2	0,011
Monoterapia	2,87	1,9 - 4,3	<0,001
HAART	0,50	0,01 - 0,2	<0,001
CD4	4,63	3,1 - 6,8	<0,001

- El tercer modelo de agrupación se realizó con factores relacionados con las enfermedades: edad al inicio, UDVP, época, SIDA, CD4, PCP, tuberculosis, sarcoma de Kaposi, criptococosis, enfermedad por CMV.

De este grupo las variables con valor pronóstico independiente fueron:

<i>Variable</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
UDVP	0,57	0,3 - 0,8	0,011
Epoca			0,001
85-89 vs 96-97+90-95	3,24	1,6 - 6,3	<0,001
90-95 vs 96-97+85-89	1,68	0,9 - 2,9	0,07
SIDA	3,37	1,8 - 6,1	<0,001
CD4<200/mm³	3,81	2,3 - 6,1	<0,001
PCP	1,63	1,03- 2,5	0,033
TBC	0,33	0,1 - 0,7	0,011
Kaposi	2,32	1,2 - 4,4	0,009
Enfermedad por CMV	4,54	2,5 - 8,1	<0,001

- En un cuarto modelo se agruparon datos analíticos: SIDA, CD4, velocidad de sedimentación globular (VSG), hemoglobina, leucocitos totales, linfocitos totales, LDH, albúmina, colesterol.

Las variables con valor pronóstico independiente fueron:

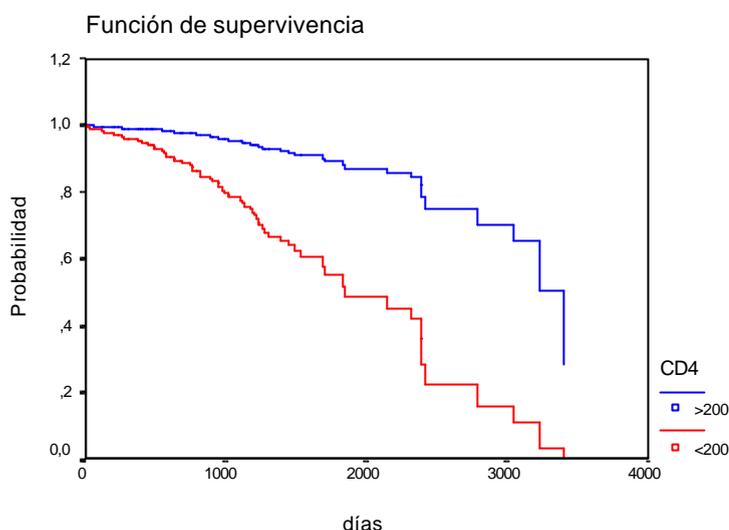
<i>Variable</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
CD4<200	2,52	1,6 - 3,8	<0,001
VSG<30	0,56	0,3 - 0,8	<0,004
SIDA	4,98	2,9 - 8,4	<0,001

En el análisis de regresión global se incluyeron todas las variables que tuvieron valor pronóstico independiente en los diferentes sectores: UDVP, época, HAART, monoterapia, no tratamiento, SIDA, sarcoma de Kaposi, enfermedad por CMV, PCP, tuberculosis, CD4, VSG y profilaxis con cotrimoxazol y/o pentamidina.

Del modelo final las variables con valor pronóstico independiente fueron las siguientes:

<i>Variable</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
UDVP	0,49	0,3 - 0,7	0,001
Monoterapia	2,49	1,5 - 3,9	<0,001
No tratamiento	2,27	1,2 - 3,9	0,004
HAART	0,06	0,01- 0,2	<0,001
CD4<200	3,37	2,1 - 5,4	<0,001
SIDA	2,28	1,2 - 4,1	0,006
TBC	0,29	0,1 - 0,7	0,005
Enfermedad por CMV	3,35	1,8 - 6,05	<0,001

En el siguiente gráfico se muestra la función de supervivencia con la media de las covariables con valor pronóstico independiente, con líneas separadas en función del recuento inicial de CD4.



FACTORES CON VALOR PRONOSTICO INDEPENDIENTE.

En el análisis final global las variables con valor pronóstico independiente fueron:

- **UDVP:** el pertenecer al grupo de usuarios de drogas por vía parenteral es un factor de protección ya que disminuye el riesgo de progresión 2 veces.
- **Linfocitos CD4:** una cifra de linfocitos CD4 menor de 200 células/mm³ al inicio del seguimiento confiere un peor pronóstico, multiplicando el riesgo de fallecer por 3.
- **SIDA:** el diagnóstico de SIDA confiere un peor pronóstico, multiplicando el riesgo de fallecer en 2 veces.
- **Enfermedad por Citomegalovirus:** la enfermedad por CMV confiere un peor pronóstico: el riesgo de fallecer se multiplica por 3
- **Tuberculosis:** los pacientes diagnosticados de tuberculosis mostraban una mejor supervivencia que el resto de los pacientes disminuyendo el riesgo de progresión 3 veces.
- **El tratamiento de alta eficacia (HAART):** el tratamiento de alta eficacia confiere mayor grado de protección que el resto de las modalidades de

tratamiento (ninguno, monoterapia, combinado), disminuyendo el riesgo de progresión 16 veces.

- **Monoterapia:** aquellos pacientes que sólo llegaron a recibir durante su seguimiento monoterapia tenían un mayor riesgo de fallecer que los que recibieron el resto de las modalidades de tratamiento, multiplicándose el riesgo de fallecer por 2,49.
- **Ningún tratamiento antirretroviral:** los pacientes que no recibieron tratamiento antirretroviral tenían un riesgo de fallecer superior a los que recibieron tratamiento, multiplicándose el riesgo de fallecer por 2,27.

También realizamos un análisis de regresión logística con las variables que pudieran influir en el pronóstico a partir del diagnóstico de SIDA utilizando el tiempo a partir del diagnóstico de SIDA. Las variables que introducimos fueron: UDVP, edad inicial, épocas, CD4 inicial, PCP, toxoplasmosis, tuberculosis, criptococosis, enfermedad por CMV, infección por MAI, sarcoma de Kaposi y el tratamiento antirretroviral. El único factor que mostró valor pronóstico independiente fue el HAART que confiere protección, disminuyendo el riesgo de fallecer (RR:0,031; IC95% 0,005 - 1,97; $p < 0,001$). El recuento de CD4 y las enfermedades no mostraron valor pronóstico porque al tener un mismo significado (indican estado de inmunosupresión) producía un gran número de iteraciones en el análisis.

Capítulo 5
DISCUSION

Aunque retrospectivamente se han constatado casos de SIDA ya desde 1959,²³¹ la pandemia de SIDA tal y como la conocemos hoy en día se inicia en 1981 a raíz de la detección en USA de brotes epidémicos de sarcoma de Kaposi y de PCP, produciéndose rápidamente una diseminación al resto del mundo occidental y posteriormente a regiones del Sudeste asiático, Sudamérica y más recientemente a Europa Oriental.

En la actualidad la situación mundial de la epidemia es muy preocupante, el programa de SIDA de las Naciones Unidas (UNAIDS) estima que hasta el mes de diciembre de 1997 el número total de infecciones por VIH era de 30,6 millones y se calcula que el número de personas infectadas en el año 2000 podría superar los 40 millones.

La infección VIH es, quizás, la enfermedad que mayor número de avances científicos ha experimentado en toda la historia de la medicina en un corto periodo de tiempo. Tras el aislamiento del virus en 1983 -1984^{2,3}, en 1984 se generaliza el uso de la serología antiVIH y en 1985 se hace obligatoria su realización en todas las unidades de donantes de sangre. En 1982 se establecen los primeros criterios de definición de la enfermedad que fueron revisados en 1985, en 1987 y en 1993^{135,136,134}, siendo ésta última la definición vigente en la actualidad. En 1987 se incorpora para el tratamiento de la infección VIH el primer fármaco antirretroviral, la zidovudina. En 1988 se introduce en la práctica clínica la profilaxis primaria y secundaria para el PCP y posteriormente se van introduciendo fármacos y guías para la profilaxis de algunas de las enfermedades relacionadas. En los años siguientes se incorporan nuevos fármacos similares a la zidovudina (DDI, DDC) que inicialmente se emplean como alternativa y más tarde en unión a ésta como terapia continuada secuencial. A finales de 1995 los estudios DELTA y ACTG

175^{68,69} demuestran la eficacia de la terapia combinada frente a la monoterapia tanto en estadios avanzados como precoces de la enfermedad. A partir de 1996 se adquieren nuevos conocimientos sobre la dinámica viral^{43,44}, se demuestra la utilidad de la carga viral para la monitorización del tratamiento antirretroviral⁴¹ y se incorporan al tratamiento los inhibidores de las proteasas. La introducción de fármacos para la profilaxis y sobre todo, la utilización de los inhibidores de proteasas en combinación con los análogos de nucleósidos ha ocasionado el importante descenso en la morbilidad y mortalidad observado a partir de 1996 en Europa y Estados Unidos^{331,332,232,233}.

En nuestro centro se valoró el primer caso de infección por VIH en octubre de 1985. El Hospital Universitario de Canarias, fundado en 1971, está situado en el municipio de La Laguna en la isla de Tenerife. Es un hospital terciario con una capacidad de 649 camas y pertenece a la red de hospitales del Cabildo de Tenerife, estando ligado al Sistema Canario de Salud por medio de un contrato programa. Desde Enero de 1994 este hospital se encarga de la asistencia médica de la población del sector Norte de la Isla de Tenerife, que abarca desde el municipio de La Laguna hasta el municipio de Los Realejos y es el hospital de referencia para la población de la isla de La Palma cubriendo una población total de 365.307 personas.

En nuestro centro, el Servicio de Medicina Interna se encarga del control y seguimiento de la totalidad de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que acuden al hospital. Para asistir a estos pacientes nuestro Servicio dispone de una zona de hospitalización específica para pacientes con infección VIH, atendida por personal designado al efecto, de un módulo de consulta externa para el seguimiento ambulatorio y, desde agosto de 1995, cuenta con un módulo de asistencia continua para los pacientes con infección VIH, atendido por una enfermera bajo la supervisión de un médico del Servicio, donde se distribuye el tratamiento antirretroviral, se

administra medicación parenteral y se atienden las consultas urgentes de estos pacientes.

En el Hospital se encuentra una unidad hospitalaria de tratamiento de drogodependientes (UHTD), en funcionamiento desde Octubre de 1987 y a cargo de los Servicios de Psiquiatría y Medicina Interna. En esta unidad, a los pacientes que ingresan para efectuar un tratamiento de desintoxicación, se les realiza el despistaje de enfermedades relacionadas con la drogadicción, entre ellas la infección por VIH.

Aparte de los centros hospitalarios, en Canarias, y en particular en Tenerife, existen otros recursos que se ocupan del registro de pacientes y de la realización de programas de prevención y de la asistencia continuada: 1) el Programa de Prevención del SIDA de Canarias (Dirección General de Salud Pública) se inició en 1986 y se ha encargado del registro de los pacientes con SIDA de Canarias desde el primer caso declarado en la Comunidad en 1984. Organiza programas de prevención de la infección VIH, distribuye preservativos y jeringuillas a los CAD (centros de asistencia a drogodependientes) y subvenciona a organizaciones no gubernamentales. En Tenerife esta institución posee desde 1987 una unidad de detección y seguimiento de las personas con infección VIH que colabora con las unidades hospitalarias de seguimiento de estos pacientes. 2) Además de las instituciones oficiales, a lo largo de estos años se han creado distintos grupos de carácter no gubernamental dirigidos a atender las necesidades de las personas con infección VIH. En Mayo de 1993 se funda UNAPRO en Tenerife, una organización para el apoyo social y emocional de los pacientes con infección VIH. En Mayo de 1996 se abre "Proyecto Lázaro", un centro de acogida subvencionado por Cáritas, creado fundamentalmente para asistir a pacientes sin apoyo social ni económico que se encuentran en situación avanzada de la enfermedad.

Paralelamente al continuo avance científico en los distintos aspectos de la patogenia y tratamiento del VIH, y de la prevención y tratamiento de las enfermedades oportunistas relacionadas con la inmunosupresión, los centros hospitalarios que atienden a estos pacientes han tenido que poner en marcha nuevas técnicas diagnósticas e incorporar en sus farmacias un nuevo arsenal de fármacos. En nuestro hospital se introduce la detección de anticuerpos VIH en 1985. En 1988 se comienza a administrar por primera vez zidovudina, en 1989 iniciamos la profilaxis primaria y secundaria para PCP con pentamidina y en 1990 con cotrimoxazol. Las primeras determinaciones de poblaciones linfocitarias se realizaron en nuestro centro -por citometría de flujo- en enero de 1991. En 1993 se introduce el DDI, en 1994 el DDC y en 1996 el 3TC y el D4T. A partir de marzo de 1996 utilizamos como tratamiento inicial, en pacientes no tratados previamente, terapia combinada con dos análogos de nucleósidos (AZT+DDI o AZT+DDC). En Noviembre de 1996 comenzamos a utilizar inhibidores de las proteasas en la práctica clínica para potenciar el tratamiento antirretroviral previo y en la misma fecha, iniciamos la detección de la carga viral para la monitorización del tratamiento antirretroviral. Desde Marzo de 1997 el tratamiento inicial de nuestros pacientes se realiza con combinaciones de alta eficacia que llevan inhibidores de las proteasas.

CONSIDERACIONES GENERALES.

En nuestro estudio analizamos 626 pacientes adultos con infección VIH controlados en nuestro hospital desde octubre de 1985 hasta diciembre de 1997. Desde 1985 el número de pacientes nuevos vistos en nuestro hospital ha ido aumentando progresivamente: más del 50% de los pacientes de nuestra serie han sido vistos por primera vez a partir de 1994. Esto podría deberse, por una parte, a que al modificarse en los últimos años las indicaciones para iniciar

el tratamiento, basadas actualmente en criterios no sólo clínicos e inmunológicos sino también virológicos, existe indicación de tratar a la inmensa mayoría de los pacientes, y al ser un tratamiento de uso exclusivamente hospitalario, ello ha motivado el aumento de la afluencia de pacientes remitidos desde otros centros (Dirección General de Salud Pública, CAD, etc); por otra parte, al existir mayor información en la población sobre el VIH y sobre la efectividad de los nuevos tratamientos, esto puede haber motivado a personas con actividades de riesgo a realizarse la determinación del VIH y a acudir al hospital para controlarse; por último, también puede expresar que la epidemia de la infección VIH sigue sin controlarse en nuestro medio: hasta la actualidad el único registro que tenemos de la evolución de la epidemia es a través de los casos de SIDA declarados, pero la efectividad de las nuevas pautas terapéuticas utilizando combinaciones de fármacos ha motivado, por el momento, un retraso en la aparición de los criterios de SIDA en los enfermos infectados²³⁴; además, la información sobre la epidemia proveniente de los casos de SIDA es el reflejo de infecciones que ocurrieron al menos 5 años antes y da una imagen poco actualizada de la dinámica de la epidemia. En España, distintas comunidades autónomas han empezado un registro de la infección VIH que va a permitir una mejor estimación del número de afectados existentes, así como la identificación de posibles variaciones en la prevalencia de la infección.

- La mayoría de los pacientes de nuestro estudio procedían de los municipios de Santa cruz de Tenerife, La Laguna y el Puerto de la Cruz; aparte de ser los municipios con mayor población de la isla y más urbanos, el Puerto de la Cruz es un lugar habitual de turismo de la zona Norte de la isla. Tras la sectorización de la asistencia de nuestro centro en 1994, hemos asistido a un mayor número de pacientes de la zona Norte que de la zona Sur de la isla pero sin observar grandes diferencias.

- En la población estudiada predomina la infección en los usuarios de drogas por vía parenteral en todos los años y épocas analizados afectando en segundo lugar a pacientes homosexuales. Este patrón epidemiológico es similar al registrado en la mayor parte de España si bien contrasta con el de otras zonas de la Comunidad Canaria, como la provincia de Las Palmas de Gran Canaria, donde desde el inicio de la epidemia de SIDA la mayor parte de los casos se han registrado en pacientes homosexuales y en segundo lugar en los UDVP²⁴. Los UDVP iniciaron el seguimiento con un mayor recuento de CD4, es decir, estaban menos inmunosuprimidos que el resto de los grupos, pero no encontramos diferencias en el porcentaje de pacientes que desarrollaron criterios de SIDA entre los distintos grupos. Los que adquirieron la infección VIH por transfusiones, iniciaron el seguimiento con un mayor estado de inmunosupresión que el resto de los grupos y todos ellos cumplieron criterios de SIDA (aunque el número de pacientes que adquirieron la infección VIH por transfusiones controlados en nuestro centro es anecdótico).
- Los hombres constituyen un 79,1% de las personas estudiadas. Como en el resto del mundo occidental, en nuestro medio la infección VIH afecta a la población joven, si bien encontramos una diferencia de edad entre los distintos colectivos de pacientes estudiados ya que los pacientes UDVP y los infectados por transfusiones iniciaban el seguimiento con una menor edad que los homosexuales y los heterosexuales. En el colectivo más numeroso, los UDVP, asistimos a un aumento progresivo en la edad con la que acuden al hospital a lo largo de los años.
- La mayoría de los pacientes no presentaban un gran deterioro inmunitario al acudir a nuestro centro ya que un 63,3% iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 mayor de 200, mientras que un 36,7% tenía un recuento inicial de CD4 menor de 200 células/mm³ y un 9,8% ya cumplían criterios de SIDA cuando fueron valorados por primera vez. En el momento de iniciar

el seguimiento en nuestro centro, gran parte de nuestros pacientes (90,2%) estaban asintomáticos o con síntomas incluidos en la categoría B, y la mayoría (84%) no habían recibido tratamiento antirretroviral previo. La supervivencia de los pacientes con un recuento de CD4 menor de 200 células fue peor que la de los pacientes con un recuento mayor de 200, independientemente de la época estudiada y de que cumplieran o no criterios de SIDA. Además, como era de esperar, el recuento de CD4 al inicio del seguimiento mostró un valor pronóstico independiente en el análisis multivariado; observamos que un recuento de CD4 menor de 200 células confiere un mayor riesgo de progresión a muerte. La pérdida en el recuento medio de CD4 a lo largo del seguimiento fue más rápida en los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 (aunque sin diferencias estadísticamente significativas en relación al resto de las épocas), en los pacientes que sólo llegaron a recibir monoterapia o no recibieron ningún tratamiento y en los pacientes con SIDA.

- En nuestro estudio el grupo de UDVP mostró una mayor supervivencia que el resto de los grupos (el 50% estaban vivos a los 13 años de seguimiento) independientemente del grado de inmunosupresión con el que iniciaron el seguimiento y del diagnóstico de SIDA e incluso en el análisis multivariado el ser UDVP fue un factor pronóstico independiente de menor riesgo de progresión.

Desde las primeras descripciones del SIDA fue evidente que había algunas variaciones entre las enfermedades que afectaban a los UDVP y a otros colectivos: esta ha sido una de las razones fundamentales de los cambios de las sucesivas definiciones de SIDA a lo largo de estos años. El periodo de incubación entre la seroconversión y el diagnóstico de SIDA ha sido bien estudiado en los hombres homosexuales^{235,236,268} y en los receptores de transfusiones^{237,238}, pero la historia natural de la infección VIH

en los UDVP es menos conocida^{239,240}. Los estudios con datos documentados de seroconversión que comparan la progresión de la enfermedad en los distintos grupos de riesgo han producido resultados conflictivos. Algunos autores encuentran una menor progresión a SIDA de los UDVP²⁴¹ y de los hemofílicos^{237,242} al compararlos con los homosexuales, mientras que otros no encuentran diferencias^{243,244}. Varios factores influyen en las diferencias en la progresión de los distintos grupos de actividad de riesgo. La edad influye en la progresión a SIDA^{243,244}. Los resultados sobre la influencia del género en la progresión han sido poco consistentes^{241,243,260}. El espectro de las enfermedades definitorias de SIDA también difiere entre los UDVP y los homosexuales ya que la incidencia de sarcoma de Kaposi en los hombres homosexuales es superior a la de otros grupos de riesgo y éste puede presentarse en épocas precoces de la infección VIH²⁴⁵, lo que podría explicar las diferencias en el riesgo de progresión a SIDA entre homosexuales y UDVP^{242,260}. Además la inclusión de la neumonía recurrente y la tuberculosis pulmonar en la definición de SIDA en 1993¹³⁴ ha supuesto un mayor impacto en la incidencia de SIDA en los UDVP que en los homosexuales ya que estas dos enfermedades se presentan con una mayor prevalencia en los UDVP^{246,247}. Otra importante diferencia en la historia natural de la infección VIH entre homosexuales y UDVP es la alta mortalidad preSIDA en los UDVP (como describimos más adelante); la relación que tiene con la progresión de la infección VIH no se conoce pero algunos autores sugieren que un recuento de CD4 más bajo se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad preSIDA²⁴⁸. Algunos estudios sugieren que otros factores podrían influir en el riesgo de progresión a SIDA, tales como que los UDVP cumplen peor las revisiones y el seguimiento programado que los homosexuales, suelen acudir para consultar por otros procesos relacionados con la drogadicción y son diagnosticados antes de la infección VIH que los homosexuales, ya que los

homosexuales generalmente cuando consultan lo hacen por problemas relacionados con la infección VIH y por tanto presentan un mayor deterioro clínico-inmunológico; además los UDVP suelen exagerar los síntomas y la fecha de diagnóstico de la infección VIH²⁴⁹.

Como hemos comentado antes, algunos estudios muestran una mayor mortalidad pre-SIDA (antes de cumplir criterios de SIDA) en el grupo de UDVP, condicionada sobre todo por sobredosis de drogas, infecciones bacterianas, enfermedades hepáticas, muertes violentas y suicidios, y observan una menor progresión a SIDA en los UDVP que en los homosexuales^{250,251,252,253,254,255,256}. Las infecciones bacterianas y las hepatitis son más frecuentes en los UDVP y además varios estudios muestran que las infecciones bacterianas, sobre todo las neumonías, incrementan la mortalidad en UDVP con infección VIH con respecto a UDVP sin infección VIH y del colectivo con infección VIH no UDVP^{257,258,259}. Algunos autores han encontrado que los hombres homosexuales tienen un mayor riesgo de progresión a SIDA y una peor supervivencia que el resto de los grupos y progresan más rápido que los UDVP en los dos primeros años tras la seroconversión^{260,261}. Sin embargo, otros autores al analizar la evolución de la infección VIH al año de la seroconversión, no encuentran diferencias en la progresión a SIDA entre los UDVP y los infectados por vía sexual²⁶²; Chaisson y cols²⁶³, en una cohorte de 1372 pacientes no encontraron diferencias en la progresión o en la supervivencia en relación al sexo, raza, actividad de riesgo o nivel socioeconómico y consideran que las diferencias que se encuentran en otras series podrían estar relacionadas con diferencias en los cuidados médicos hacia los distintos grupos. Pehrson y cols²⁶⁴ observaron que los UDVP mostraban una mayor supervivencia que los homosexuales: los homosexuales presentaban mayor progresión hacia un recuento menor de 200 CD4 que los UDVP y a los 10 años tras la

seroconversión un 26% de los UDVP desarrollaban criterios de SIDA frente al 54% de los homosexuales y un 15% de los UDVP fallecían tras el diagnóstico de SIDA frente a un 51% de los homosexuales (no había diferencias en la edad ni en la fecha de seroconversión entre los dos grupos). Spijkerman y cols²⁴⁹ sugieren que la menor progresión de los UDVP en relación a los homosexuales está claramente justificada por la diferencia en el espectro de las enfermedades definitorias de SIDA, por la mortalidad preSIDA y el tiempo desde la seroconversión.

La mayor supervivencia de los UDVP de nuestra serie podría explicarse porque el diagnóstico de la infección VIH en este grupo probablemente se realiza antes que en los otros colectivos ya que, como hemos comentado anteriormente, con frecuencia los UDVP consultan por motivos relacionados con la drogadicción y en los CAD se les realizan de rutina test para la detección de infecciones de transmisión sexual y parenteral y por ello suelen ser diagnosticados antes de infección VIH; de ser esto cierto, se debe valorar en nuestro medio la adopción de medidas encaminadas a intentar un diagnóstico más precoz de la infección VIH en el colectivo de homosexuales, por los posibles beneficios que esto podría tener para los afectados. Por otro lado, en nuestro estudio los UDVP iniciaron el seguimiento con una edad más joven y un mayor recuento de CD4 que el resto de los grupos; en nuestra serie también encontramos una mayor supervivencia en los pacientes con una edad menor de 30 años y en aquellos con un recuento inicial de CD4 mayor de 200 células lo que puede justificar una mejor evolución de los UDVP. Algunos autores han sugerido que los UDVP podrían infectarse por subtipos de virus distintos al del grupo de homosexuales, lo que podría justificar una distinta evolución, aunque, por otro lado, no hay evidencia actual de que los distintos subtipos de VIH se asocien con distinta progresión de la infección²⁶⁵. Nuestro centro ha

participado recientemente en un estudio valorando los subtipos de VIH que infectan a pacientes de la Comunidad Canaria, de los 200 pacientes estudiados sólo se detectaron tres pacientes con subtipo distinto del B, ninguno de los cuales pertenecían a nuestro centro. Por otra parte, *el tiempo medio libre de SIDA* fue también superior en los UDVP que en el resto de los grupos, incluso entre los que iniciaron el seguimiento con menos de 200 CD4. El diagnóstico de SIDA, escogiendo como criterio común en todos los años los criterios de 1993, aumentó en un 9,8% los casos de SIDA en relación a los criterios definitorios vigentes en cada momento (1987 y 1993), este incremento de los casos de SIDA fue mayor entre los UDVP, ocasionada por el diagnóstico de tuberculosis y de neumonía recurrente, procesos más frecuentes en los UDVP. La mortalidad pre-SIDA en nuestro estudio también fue superior en los UDVP que en los homosexuales (23,9% vs 7,7%); aunque en la primera época (85-89) no encontramos diferencias en la mortalidad preSIDA entre ambos grupos, en las épocas 90-95 y 96-97, la mayoría de la mortalidad preSIDA ocurrió entre los UDVP. El tiempo libre de SIDA fue mayor entre los que recibieron terapia combinada y HAART, sin embargo los UDVP fue el grupo que menos llegó a recibir este tipo de modalidades de tratamiento; esto se debe a que en la primera y segunda época, en las que no había terapias combinadas, había más UDVP y en la época 96-97 (época de las terapias combinadas) se valoraron un mayor número de homosexuales y heterosexuales. Por tanto, el mayor tiempo libre de SIDA entre los UDVP no se puede justificar por la modalidad de tratamiento recibido.

Los pacientes que adquirieron la infección VIH por transfusiones tuvieron una peor supervivencia, aunque hay que reseñar que en nuestra provincia el seguimiento de pacientes hemofílicos está centralizado en el Hospital Nuestra Señora de La Candelaria, debido a esto el número de pacientes

relacionado con transfusión de hemoderivados en nuestra serie es mínimo. Los homosexuales iniciaron el seguimiento más inmunosuprimidos y con mayor edad que los UDVP, datos ya reflejados por otros autores^{266,267,268,252}, lo que explicaría el menor tiempo libre de SIDA que mostraba este grupo, como indican otras series^{266,269,270}, además cuando realizamos la primera carga viral a nuestros pacientes los homosexuales tenían una mayor viremia que los UDVP, ya que, como comentamos antes, los homosexuales cuando iniciaron el seguimiento estaban más inmunosuprimidos que los UDVP y ,como se ha demostrado^{40,41}, a mayor carga viral, mayor es el riesgo de progresión.

En el análisis de la supervivencia nuestro estudio tiene un importante inconveniente ya que no conocemos el momento de la seroconversión de la infección VIH, los datos que tenemos sobre la información del inicio de la infección VIH es el dato que recuerda el paciente o que nos aporta un informe sobre la primera determinación de AcVIH positivo, que como ya hemos comentado es un dato muy variable entre los distintos grupos de riesgo y no refleja el tiempo de adquisición de la infección VIH. Por otro lado, no observamos diferencias en la pérdida de CD4 a lo largo del tiempo entre homosexuales y UDVP. Además si escogemos como fecha concreta el diagnóstico de SIDA, utilizando un criterio común (criterios de 1993), no encontramos diferencias en la supervivencia tras el diagnóstico de SIDA entre los distintos grupos de actividad de riesgo.

- También existen controversias en la literatura en cuanto a la progresión de la infección VIH entre hombres y mujeres: algunos autores no encuentran diferencias en el tiempo de progresión a SIDA ni en la supervivencia entre hombres y mujeres^{271,262}, sin embargo, otros autores han observado que las mujeres tienen un mayor riesgo de evolución a SIDA con viremias basales más bajas que los hombres²⁷² y que en las mujeres la morbilidad es mayor

y la supervivencia tras el diagnóstico de SIDA es más corta^{273,274}. En nuestro estudio no encontramos diferencias en la supervivencia entre hombres y mujeres. El tiempo libre de SIDA fue mayor en la mujeres que en los hombres probablemente debido a que las mujeres iniciaron el seguimiento con un menor grado de inmunosupresión.

- A 319 pacientes se les realizó al menos una determinación de la carga viral desde Noviembre de 1996 hasta el cierre del estudio el 31 de Diciembre de 1997. Cuando se realizó la primera carga viral un 35,7% recibía terapia combinada y un 16,6% no tomaba ningún tratamiento. Los pacientes que recibían HAART en el momento de realizar la primera carga viral tenían una viremia significativamente inferior a la del resto de las modalidades de tratamiento, sin embargo, la viremia fue mayor en los pacientes diagnosticados de SIDA y en aquellos que iniciaron el seguimiento con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células. Obtuvimos datos de carga viral sólo durante un año sin que se pudieran realizar estudios de supervivencia en relación a la viremia porque sólo tres pacientes con determinaciones de viremia habían fallecido en el momento de cerrar el estudio.
- El 52,7% de los pacientes del estudio *ingresaron* en alguna ocasión. Todos los pacientes que adquirieron la infección por transfusión de hemoderivados (4 pacientes) ingresaron mientras que encontramos un menor número de ingresos entre los homosexuales. El 84,7% de los pacientes que ingresaron tenían un recuento de CD4 inicial menor de 200 células, es decir, la mayoría ingresaban por procesos relacionados con la inmunosupresión. En el año 1997 observamos un menor número de ingresos que en los años 1995-1996, que como describiremos más adelante podría estar relacionado con el uso en el año 1997 de terapias de alta eficacia.

- *Falleció un 27,6% (173) de nuestros pacientes, el 86,1% (149) de los fallecidos cumplían criterios de SIDA (según los criterios definitorios de SIDA de 1993) y un 13,9% (24) falleció sin llegar a cumplir criterios de SIDA.*

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS DISTINTAS EPOCAS.

Algunos estudios analizan la supervivencia y el desarrollo de infecciones oportunistas dividiendo la historia de la infección VIH en diferentes épocas^{224,333,275,276}. En relación a la evolución de la enfermedad y a los eventos que han marcado las pautas de tratamiento y seguimiento de los pacientes con infección VIH, hemos clasificado la historia de la infección VIH en nuestro centro en tres épocas:

- ◆ *una primera época* que abarca desde 1985 a 1989 caracterizada por la asistencia de los primeros casos de pacientes con infección VIH en nuestro hospital, el inicio del uso de tratamiento antirretroviral con zidovudina en 1988 y de profilaxis para PCP en 1989.
- ◆ *una segunda época* que abarca desde 1990 hasta 1995, caracterizada por la generalización del uso de AZT, la utilización de monoterapia con otros fármacos (DDC o DDI), el uso de terapia aditiva (añadiendo DDC o DDI) cuando se objetivaba fracaso terapéutico con zidovudina, definido por un descenso progresivo del recuento de linfocitos CD4 o por deterioro clínico del paciente. Esta época también se caracteriza por la generalización en el uso de fármacos para profilaxis primaria y secundaria para la PCP y la toxoplasmosis.
- ◆ *una tercera época* que abarca desde 1996 hasta diciembre de 1997, que se caracteriza por el uso de terapia combinada (con dos análogos de nucleósidos) como tratamiento inicial y la inclusión de los inhibidores de las proteasas a partir de noviembre de 1996, la monitorización del tratamiento

mediante la detección de la carga viral y, a partir de marzo de 1997, el uso de combinaciones de fármacos de alta eficacia con inhibidores de las proteasas como tratamiento de inicio tanto en estadios precoces como avanzados de la infección.

A. Época 85-89: en esta época iniciaron el seguimiento en nuestro centro 78 pacientes (12,5% del total). La mayoría de los pacientes eran UDVP (79,7%) con un predominio de varones. Los pacientes de esta época eran pacientes jóvenes, la mayoría tenían una edad comprendida entre 20-29 años y sólo un 7,6% tenía más de 40 años.

Los pacientes que acudieron en esta época a nuestro centro fueron valorados por primera vez en su mayoría en el servicio de Urgencias (39,7%) y en segundo lugar en la consulta externa (30,8%), un 26,9% fueron enviados por la UHTD; la mayoría acudían a nuestro centro por propia iniciativa. Esto podría estar condicionado bien porque los pacientes se encontraban con un peor estado general, por la escasa infraestructura ambulatoria en esa época o porque la mayoría de los pacientes de esta época eran UDVP y acudían por otros problemas relacionados con la drogadicción al servicio de Urgencias.

El tiempo que tardaron en acudir a nuestro centro desde la detección de la infección VIH no fue diferente entre los distintos grupos de actividad de riesgo. Un 5,3% de los pacientes ya había realizado algún control para la infección VIH en otros centros antes de acudir a nuestro hospital y el 2,6% recibía tratamiento antirretroviral en el momento de iniciar el seguimiento.

La mediana de CD4 de los pacientes que iniciaron el seguimiento en esta época fue 446 células. La mayoría de los pacientes (97,4%) se encontraban al inicio del seguimiento en un estadio de la infección A y B, es decir, estaban asintomáticos o muy poco sintomáticos y no inmunosuprimidos, un 2,6% habían sido diagnosticados de SIDA antes de

iniciar el control en nuestro centro. El hecho de que la mayoría de los pacientes estuvieran en estadios poco evolucionados y que la mayoría acudían al Servicio de Urgencias sugiere que lo hacían por motivos distintos a la infección VIH, probablemente en relación a la drogadicción, como comentamos anteriormente.

La incidencia anual media de SIDA en esta época fue de un 12,6%, la incidencia media anual de ingresos fue de un 59,6% y la incidencia media anual de fallecimientos fue de un 26%.

La mayoría de los pacientes que iniciaron el seguimiento en esta época sólo llegaron a recibir monoterapia, pero un 38% llegó a recibir tratamiento combinado con o sin inhibidores de las proteasas ya que sobrevivieron hasta la época 96-97. Un 29,3% no recibió ningún tratamiento.

Un 20% de los pacientes que iniciaron el seguimiento en esta época tuvieron un seguimiento ambulatorio continuado.

B. Época 90-95: en esta época iniciaron el seguimiento en nuestro centro 339 pacientes (54,2% del total). La mayoría de los pacientes eran UDVP (como en todas las épocas), pero comienza a descender el porcentaje de UDVP y a aumentar el de los que adquieren la infección por vía sexual, sobre todo los homosexuales, también encontramos una mayor proporción de varones como en las otras dos épocas. Los pacientes que iniciaron el seguimiento en esta época eran pacientes en su mayoría jóvenes con una edad comprendida entre 20 y 39 años, descendiendo en un 21% (de un 60,2% a un 39,2%) el porcentaje de pacientes entre 20 y 29 años con respecto a la época 85-89 y se incrementa el grupo de pacientes que inicia el seguimiento con más de 40 años (20,6%).

Los pacientes que adquirieron la infección VIH por transfusiones tardaron más que el resto de los grupos en acudir a nuestro centro, mientras que los homosexuales fueron los que acudieron más pronto. Un

37,6% de los pacientes de esta época había acudido para control a otros centros antes de al nuestro, pero no encontramos diferencias en el porcentaje de pacientes que habían realizado controles previos entre los distintos grupos de actividades de riesgo.

La mediana de CD4 entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en esta época fue 312 células, claramente más inmunosuprimidos que los del resto de las épocas. La mayoría de los pacientes (89%) al inicio del seguimiento, se encontraban en un estadio A y B de la infección, un 9,9% ya habían sido diagnosticados de SIDA con anterioridad y un 15,9% ya recibía tratamiento antirretroviral al iniciar el seguimiento en nuestro centro.

El 57,1% acudió a la consulta externa para consultar por primera vez en nuestro centro, un 35,2% acudió por primera vez al servicio de Urgencias y a un 5,9% se les detectó la infección VIH mientras estaba ingresado en la UHTD. En esta época los pacientes acudían más a nuestro centro por propia iniciativa, pero desde 1990 y a lo largo de esta segunda época observamos un incremento progresivo del número de pacientes que son remitidos desde la Dirección General de Salud Pública.

La incidencia anual media de SIDA en esta época fue de un 19,4%, la incidencia anual media de ingresos fue de un 49,3% y la incidencia anual media de fallecimientos fue de un 11%.

La mayoría de los pacientes que iniciaron el seguimiento en esta época sólo llegaron a recibir monoterapia, pero un mayor porcentaje que en la época anterior (46,3%) llegó a recibir tratamiento combinado con o sin inhibidores de las proteasas. El porcentaje de pacientes que no llegaron a recibir tratamiento antirretroviral fue similar al de la época 96-97 (23,9%).

Un 45,9% de los pacientes que iniciaron el seguimiento en esta época tuvieron un seguimiento ambulatorio continuado. Los pacientes con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células y con criterios de SIDA fueron los que mejor seguimiento ambulatorio tuvieron ya que el deterioro

inmunológico, la aparición de enfermedades y el control del tratamiento requiere un mayor control.

La supervivencia de las mujeres en esta época fue mayor que la de los hombres, lo que probablemente es debido a que las mujeres de esta época estaban menos inmunosuprimidas que los hombres.

C. Época 96-97: en esta época iniciaron el control en nuestro centro 209 pacientes (33,4% del total). Aunque iniciaron el seguimiento un mayor número de UDVP que de homosexuales y heterosexuales, en esta época predominan los infectados a través de la vía sexual aumentando, con respecto a la época 85-89, el porcentaje de homosexuales en un 27,2% (de un 10,8% a un 38%) y de heterosexuales en un 14,2% (de un 6,8% a un 21%), mientras que disminuyó el porcentaje de UDVP en un 38,7% (de un 79,7% a un 41%). Los pacientes que iniciaron el seguimiento en esta época eran pacientes de más edad, el porcentaje de pacientes con una edad entre 30-39 años aumenta en un 14% con respecto a la época 90-95 (de un 38% a un 52,6%) y un 23,3% tenía más de 40 años.

Los UDVP tardaron más en acudir a nuestro centro desde la detección de la infección VIH y los que menos tardaron desde el diagnóstico fueron los heterosexuales. La mediana de CD4 de los pacientes que iniciaron el seguimiento fue 410 células. Un 89,5% se encontraban en estadio A y B y un 9,2% había sido diagnosticadas de SIDA con anterioridad. Un 73,6% de los pacientes eran remitidos o acudían inicialmente a la consulta externa, un 24% al Servicio de Urgencias y en un 0,5% se detectó la infección VIH en la UHTD. La mayoría (58,1%) fue enviada por la Dirección General de Salud Pública. Un 21% recibían tratamiento antirretroviral antes de acudir a nuestro centro.

La incidencia anual media de SIDA de esta época fue de un 12,2% pero disminuyó en el año 1997 con respecto a los años previos, coincidiendo en

el uso de terapia de alta eficacia. La incidencia media anual de ingresos fue de un 38,4% y la incidencia anual media de fallecimientos de un 7,6%; la incidencia de fallecimientos y de ingresos disminuyó también en el año 1997 con respecto al año 1996.

La mayoría de los pacientes (un 60,3%) que iniciaron el seguimiento en esta época recibieron terapia de alta eficacia y en un estadio precoz de la infección VIH (un 72,4% de los que recibieron HAART como terapia de inicio tenían más de 500 CD4); sólo un 1,4% continuaron el tratamiento con monoterapia por decisión del paciente o bien porque a pesar de recibir un solo fármaco se mantenían con una carga viral indetectable (cifras menores de 400 copias/ml). El porcentaje de pacientes que no llegaron a recibir tratamiento fue un 11,5%.

Un 75,7% de los pacientes que iniciaron el seguimiento en esta época hicieron un seguimiento ambulatorio continuado, ésta cifra fue superior a la de épocas anteriores,

No encontramos diferencias en la supervivencia ni en el número de casos de SIDA entre los distintos grupos de actividad de riesgo en esta época.

Análisis comparativo de las épocas

En nuestra población la infección VIH es más frecuente entre los UDVP en todos los años analizados. Aunque la infección VIH en la población de USA se inició en la población homosexual (en los primeros 18 meses de la epidemia más del 80% de los infectados eran homosexuales seguidos, sobre todo, por UDVP), en el sur de Europa la infección VIH desde el principio de la epidemia ha afectado predominantemente a la población de UDVP. En este colectivo, por sus especiales características (existe un alto índice de promiscuidad, prostitución, enfermedades de transmisión sexual y al menos un 40% de los

UDVP tienen relaciones sexuales con no UDVP lo que facilita la transmisión al resto de la población), ha sido el grupo donde la infección por HIV se ha extendido más rápidamente, aunque en la actualidad siguen habiendo diferencias llamativas, difíciles de explicar, en la distribución del HIV en distintos colectivos de ADVP en todo el mundo.

Cuando los UDVP detectan en su entorno una mayor incidencia de infección VIH comienzan a cambiar sus costumbres e incorporan hábitos más seguros para evitar la diseminación, como reflejan varios estudios^{277,278}. Esto explica que en estos últimos años se hayan visto tasas de seroprevalencia muy variables entre los UDVP de distintas localizaciones geográficas. El descenso de la infección VIH entre los UDVP está condicionado por el cambio en las conductas de riesgo de este grupo basado fundamentalmente en la reducción en el consumo de drogas por vía parenteral y la introducción en programas de mantenimiento con metadona²⁷⁹.

En nuestro estudio observamos que a lo largo del tiempo va disminuyendo el número de infecciones VIH diagnosticadas en la UHTD y el número de pacientes enviados por los CAD, así como el consumo de drogas por vía parenteral entre los toxicómanos que ingresan en la unidad en los últimos años, debido probablemente al establecimiento de conductas más seguras para evitar la adquisición y transmisión de la infección VIH .

En nuestro estudio hay que destacar, fundamentalmente, el incremento de la infección VIH entre los infectados por vía sexual, sobre todo, entre los homosexuales (este mismo patrón se describe en Europa y en España). En general la homosexualidad es bastante marginal en nuestro medio, los homosexuales no constituyen un colectivo organizado y tienen menos contacto con la red sanitaria, a diferencia de los UDVP, lo que puede contribuir a que este colectivo tenga menos información sobre la infección VIH que el de UDVP. Por ello, los homosexuales con infección VIH podrían tardar más en acudir al médico y cuando lo hacen generalmente se encuentran en un mayor estado de

inmunosupresión y consultan por alguna enfermedad relacionada con la infección VIH. Generalmente cuando consultan tienen una mayor edad que los UDVP no porque hayan adquirido la infección más tardíamente que los UDVP, sino porque probablemente se diagnostican más tarde.

Los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 fueron pacientes jóvenes con una edad entre 20 y 39 años. A lo largo de la evolución observamos un incremento de la edad de los pacientes que inician el seguimiento en nuestro centro. Esto se explica porque en las dos primeras épocas la mayoría de los pacientes eran UDVP y a lo largo del tiempo se observa un incremento de la infección VIH en homosexuales y heterosexuales; la media de edad de los UDVP fue menor que la de los pacientes homosexuales y heterosexuales en todas las épocas y además observamos que los UDVP a lo largo del tiempo inician el seguimiento con una edad progresivamente mayor. Por tanto, es lógico que los pacientes que vemos en la última época tengan más edad que los de las épocas anteriores.

Los pacientes que iniciaron el seguimiento la época 96-97 tardaron más en acudir a nuestro centro que los que iniciaron el seguimiento en las épocas previas, ya que, en una mayor proporción (62,3%), los pacientes que iniciaron el seguimiento en esta época ya habían realizado controles en otros centros, lo que justifica en parte el que en la última época los pacientes tarden más en acudir a nuestro centro y sean más viejos, y un 21% (porcentaje superior al de las otras épocas) recibían tratamiento antirretroviral antes de acudir al nuestro.

La mediana de CD4 con la que comenzaron el seguimiento en nuestro centro los pacientes de la época 85-89 fue superior a la de las épocas posteriores (sin diferencias estadísticamente significativas), en este dato puede haber un sesgo metodológico ya que en la época 85-89 la determinación de poblaciones linfocitarias se realizaba en otros centros y se sabe que los resultados tienen una gran variabilidad entre los distintos laboratorios y un

procesamiento inadecuado (extracción de la sangre, refrigeración, controles de calidad) puede producir resultados anormalmente altos o bajos^{203,280}. Aunque, como es lógico, los pacientes de la época 85-89 tenían un mayor seguimiento que los de las otras épocas y esto condicionaría una mayor pérdida de CD4 con el tiempo, observamos una mayor pérdida de CD4 entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 y una ganancia de CD4 entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97, lo que es atribuible al tratamiento empleado, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En todas las épocas, los pacientes que iniciaron el seguimiento estaban asintomáticos o poco sintomáticos y no encontramos diferencias en el estadio con el que comenzaban en nuestro centro ni en el número de pacientes diagnosticados de SIDA en el momento de iniciar el control.

En la primera época la mayoría de los pacientes acudían por propia iniciativa a nuestro centro y en una mayor frecuencia al servicio de Urgencias siendo diagnosticados muchos de ellos de infección VIH en ese momento, lo que sería indicativo de un bajo número de diagnóstico de infección VIH en pacientes asintomáticos en esa época dado que los pacientes que acuden a Urgencias generalmente lo hacen por presentar clínica relacionada con el estado de inmunosupresión, pero también hay que tener en cuenta que en las dos primeras épocas el número de pacientes UDVP es superior al de la última época y muchos de estos pacientes acuden al servicio de Urgencias por otras enfermedades relacionadas con la drogadicción (tromboflebitis, endocarditis, sobredosis...) y no con la inmunosupresión. En la segunda época, la mayoría de los pacientes acudían a la consulta externa y por iniciativa propia. A partir de 1990 La Dirección General de Salud Pública comienza a enviar pacientes a nuestro centro cuando precisan iniciar tratamiento antirretroviral siguiendo criterios inmunológicos y/o clínicos. Esto explicaría, aparte del sesgo metodológico en la determinación de las poblaciones linfocitarias, el mayor

estado de inmunosupresión que presentaban los pacientes de la época 90-95 en relación a la época 85-89. Sin embargo, los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 eran enviados, en su gran mayoría, por La Dirección General de Salud Pública para iniciar el tratamiento antirretroviral basándose en criterios virológicos, por lo que los pacientes que iniciaron el seguimiento en esta época estaban menos inmunosuprimidos e iniciaban tratamiento antirretroviral en un estadio precoz de la infección. El número de homosexuales enviados por esta institución aumenta en la época 96-97, sin embargo, no observamos diferencias en el número de UDVP enviados en las distintas épocas.

El porcentaje de pacientes procedente de la UHTD disminuyó en las épocas 90-95 y 96-97 con respecto a la primera época. Como ya hemos comentado, se ha descrito un descenso de la infección VIH entre UDVP en los últimos años en nuestro medio habiéndose documentado modificaciones en las conductas de riesgo en colectivos de toxicómanos, de hecho en la UHTD de nuestro hospital se ha observado en los últimos años un importante descenso de la tasa de infección VIH y del consumo por vía parenteral. Por otro lado, hemos observado un incremento de pacientes con infección VIH diagnosticados y remitidos a nuestro centro directamente por parte de los CAD, lo que puede haber influido, en parte, en el descenso del diagnóstico de infección VIH en la UHTD, ya que los pacientes habían sido diagnosticados previamente en los CAD. Así y todo se ha observado en la UHTD de nuestro centro un descenso en la asistencia de pacientes con infección VIH a lo largo de los años (se diagnosticaran o no de infección VIH en esta unidad).

No encontramos diferencias en las distintas épocas en el tiempo libre de SIDA desde la detección de la infección y tampoco al analizarlo a partir de la fecha de inicio del seguimiento en nuestro centro. La incidencia de SIDA fue mayor en la época 90-95 y menor en la época 96-97. En cualquiera de las épocas estudiadas los pacientes con SIDA tenían peor supervivencia que los

pacientes sin SIDA, pero los pacientes diagnosticados de SIDA en la época 85-89 y 90-95 tuvieron una peor supervivencia que los de la época 96-97, lo que podríamos relacionar con el tratamiento antirretroviral recibido.

En todas las épocas se constata que los UDVP hacían un peor seguimiento ambulatorio de la infección VIH que los pacientes de otros colectivos (acudían con menor regularidad a los controles). Al predominar los UDVP en la época 85-89 es lógico encontrar que los pacientes pertenecientes a esta época hicieran un peor control ambulatorio. Por otro lado, los pacientes que han sobrevivido a esta primera época han sido seguidos durante más tiempo que los pacientes de las últimas épocas, por tanto, los pacientes de la primera época tenían más oportunidades de hacer un mal seguimiento ambulatorio que los que iniciaron el seguimiento en las otras épocas. Además, la falta de motivación por parte de los pacientes debido a las escasas perspectivas de mejoría que el tratamiento antirretroviral de esta época ofrecía, puede haber influido en el peor control ambulatorio realizado por los pacientes de la época 85-89. Por otro lado, no encontramos una relación entre el grado de inmunosupresión y la regularidad con la que los pacientes acudían a los controles ambulatorios aunque los pacientes que desarrollaron criterios de SIDA tuvieron un mejor seguimiento que los pacientes que no llegaron a cumplir criterios de SIDA, lo que probablemente es debido a que cuanto más grave es una enfermedad en general mejor es el cumplimiento. Sin embargo, los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 tuvieron un mejor control ambulatorio que los que iniciaron el seguimiento en las otras dos épocas, tanto en pacientes con un recuento de CD4 inicial mayor de 200 células como en los pacientes con criterios de SIDA (no encontramos diferencias en los que iniciaron el seguimiento con menos de 200 células). Por una parte, en esta época observamos un menor número de UDVP y un mayor número de homosexuales que en la épocas anteriores; los pacientes de ésta época fueron seguidos menos tiempo que los de las otras épocas (sólo abarca

dos años de seguimiento) y a menor tiempo de seguimiento la posibilidad de no acudir a los controles es menor; por otro lado, el mayor conocimiento sobre la evolución de la infección por parte de los sanitarios y de los pacientes, y la demostración de la efectividad de las combinaciones de tratamiento sobre la viremia y la progresión, probablemente motivaron a los pacientes sobre la importancia de realizar los controles con mayor rigor.

Todo esto ha condicionado una mayor demanda de asistencia ambulatoria con el fin de controlar adecuadamente la efectividad y los efectos secundarios de los fármacos; por otro lado, la generalización en el uso de tratamientos combinados, sobre todo con inhibidores de las proteasas ha condicionado una mejoría inmunológica y un descenso en el número de infecciones oportunistas y, por consiguiente, una reducción en el número de ingresos y del número de fallecimientos como describimos más adelante, y, por tanto, una mayor demanda de controles ambulatorios.

La apertura en agosto de 1995 del módulo ambulatorio de asistencia continuada a los pacientes con infección VIH también ha permitido atender al paciente con una mayor frecuencia, lo que ha mejorado la asistencia ambulatoria y ha permitido la administración de medicación parenteral, con lo que ha sido posible la reducción del número de ingresos. La mayor incidencia de ingresos tuvo lugar en la época 85-89, mientras que en la época 96-97 se registró la menor incidencia siendo destacable sobre todo el descenso en el número de ingresos en el año 1997 en relación a los años anteriores.

Los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 tuvieron una mejor supervivencia que los que iniciaron el seguimiento en las otras épocas. Además, la incidencia de fallecimientos se redujo incluso en el año 1997 con respecto a los años anteriores. Al analizar los factores que influyeron en la mejor supervivencia de los pacientes en esta época encontramos como razón fundamental el tratamiento antirretroviral.

Aunque los grupos de pacientes que forman las distintas épocas son diferentes entre sí y, por tanto, difíciles de comparar, en la época 96-97 encontramos una serie de factores que se relacionarían con una peor supervivencia como la mayor edad de los pacientes que iniciaron el seguimiento en esta época, factor que se liga a una peor evolución^{223,266,267,268}, un menor porcentaje de UDVP, factor que en nuestra serie está relacionada con una mejor supervivencia e incluso la mediana de CD4 con la que los pacientes inician el seguimiento en esta época fue superior a la de la época 90-95 pero inferior a la de la época 85-89. Los pacientes de esta época tuvieron una mejor supervivencia, independientemente de que realizaran o no profilaxis primaria con cotrimoxazol y/o pentamidina. De la misma manera la incidencia de SIDA y de las enfermedades y neoplasias relacionadas con la infección VIH fue menor en la época 96-97 que en épocas anteriores pero disminuyó fundamentalmente en el año 1997.

En un intento de homogeneizar las tres épocas para valorar la existencia de diferencias en la supervivencia, estudiamos en cada época a los pacientes a partir del diagnóstico de SIDA y según el recuento inicial de CD4. Aunque más del 50% de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97 y fueron diagnosticados de SIDA, permanecían vivos en el momento de cerrar el estudio, las diferencias en la supervivencia entre las tres épocas no fueron estadísticamente significativas. Al valorar la supervivencia entre los pacientes que iniciaron el seguimiento con una cifra de CD4 menor de 200, encontramos que los pacientes de la tercera época mostraron una mejor supervivencia. Si valoramos la supervivencia controlando ambas variables (tras el diagnóstico de SIDA y con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células) los pacientes que iniciaron el tratamiento con HAART, que son pacientes del año 1997, mostraron una mejor supervivencia que los que iniciaron el tratamiento con otras modalidades; en los pacientes con un recuento inicial de CD4 mayor de 200 células los que iniciaron el tratamiento con HAART o terapia combinada

mostraron una mejor supervivencia que con las otras modalidades de tratamiento. Por tanto, es probable que la mayor supervivencia de la época 96-97 esté relacionada con el uso de la terapia combinada sobre todo con el HAART, de forma paralela al drástico descenso en el número de casos de SIDA, en el número de infecciones oportunistas y en la mortalidad, puesto de manifiesto a raíz del uso generalizado de combinaciones de alta eficacia^{330,332,333,335,339}.

En cuanto a las coinfecciones con otros virus observamos un descenso progresivo de resultados positivos del VDRL y de la hepatitis B (HbcAc) y C a lo largo de la evolución: por un lado, el mayor porcentaje de UDVP en las dos primeras épocas explica la mayor incidencia de estas infecciones, además se describe en los UDVP un mayor porcentaje de falsos positivos para la lues^{138,139,140}; por otro lado, es posible que existiera una menor información de la población en riesgo para estas infecciones en los primeros años de la epidemia VIH. Aunque entre los UDVP se redujo el porcentaje resultados positivos de HbcAc y VDRL a lo largo de la evolución, no ocurrió lo mismo con la infección por VHC.

La progresión de la epidemia VIH y la mortalidad ocasionada por esta enfermedad ha condicionado la realización de campañas de información y prevención dirigidas fundamentalmente a la infección VIH pero que también ha reducido el contagio de estas enfermedades de transmisión sexual y parenteral.

ANÁLISIS DE LAS COINFECCIONES.

- **Sífilis:** en los pacientes con infección VIH son raros los resultados falsos positivos, aunque son más frecuentes que en los pacientes que no tienen infección VIH, independientemente que sean o no UDVP^{138,139,140,141}; sin embargo, el 89% de los pacientes con una prueba treponémica (VDRL o

RPR) positiva ha tenido o tiene una infección por sífilis y, por tanto, un test RPR es útil para guiar las decisiones terapéuticas para la sífilis en los pacientes con infección VIH¹⁴⁰.

Observamos un mayor porcentaje de VDRL positivos en los UDVP tanto en hombres como en mujeres. También observamos un descenso en el porcentaje de VDRL positivos en los últimos años, probablemente relacionado con la realización de programas de prevención de enfermedades de transmisión sexual en la comunidad y con el descenso del porcentaje de UDVP con infección VIH. En cuanto a la serología luética, en nuestro estudio encontramos un 38,3% de verdaderos positivos y un 61,7% de falsos positivos. En relación a los resultados falsos positivos, en los UDVP el 69% de los resultados positivos del VDRL eran falsos positivos mientras que esto sólo ocurrió en un 35,3% de los no UDVP, observación ya descrita por otros autores¹³⁹. En cuanto a los falsos negativos Haas et al¹⁴¹ comprobaron una menor reactividad a los test treponémicos en el 38% de los pacientes sintomáticos que habían tenido un episodio de sífilis previo tratado, en pacientes con un recuento de CD4 menor de 200 células y en aquellos con unos títulos de VDRL bajos en el primer episodio de sífilis; en nuestro estudio no pudimos valorar los resultados falsos negativos porque al ser un estudio retrospectivo no pudimos analizar correctamente los pacientes que habían tenido sífilis con un VDRL negativo o con bajos títulos del VDRL. No observamos diferencias en los resultados del VDRL y FTA en relación al grado de inmunosupresión. Diagnosticamos dos casos de neurosífilis que no recidivaron tras el tratamiento habitual.

- **Hepatitis B.** El 70-90% de los pacientes con infección VIH tienen evidencia de infección por el VHB^{281,282,283,284}. La inmunosupresión asociada a la infección HIV puede favorecer la reactivación del virus de hepatitis B, una mayor replicación del virus de la hepatitis B y un mayor porcentaje de

evolución hacia la cronicidad. No está claro si el virus de la hepatitis B puede afectar a la progresión de la infección VIH: se ha observado que los pacientes con infección VIH y HbcAc positivo tienen una mayor tendencia a perder CD4 que los seronegativos²⁸⁵ habiéndose descrito que los pacientes con infección VIH y HbeAg positivo mostraban progresión más rápida a SIDA y muerte²⁸⁶; en cambio, otros estudios no encuentran diferencias en la progresión de la infección VIH entre portadores del HbsAg y controles^{290,287}. En relación a la replicación del virus de la hepatitis B, Krogsgaard y cols²⁸⁸ encontraron unos niveles de DNA viral en suero significativamente menores en pacientes con infección VIH, sin embargo, estudios posteriores han demostrado que la expresión de HbeAg y HBV DNA polimerasa en hepatocitos era superior en pacientes con infección VIH^{290,289}. Algunos autores han demostrado que la infección VIH puede producir una mejoría en las características histológicas de la hepatitis B crónica - que se ha atribuido al estado de inmunosupresión asociado a la infección VIH^{290,291} - y unos niveles de transaminasas más bajos que los de los portadores de hepatitis B sin infección VIH^{281,282,290}. Además, la infección VIH podría alterar el significado de la serología del virus de hepatitis B: Hofer y cols²⁹² han demostrado casos en los que la presencia de HbcAc, como único marcador de hepatitis B, se asocia a hepatitis crónica por VHB. Además, la pérdida del HbeAg que ocurre con menor frecuencia que en los pacientes sin infección VIH²⁹⁰, se ha asociado con reactivación de la hepatitis B en pacientes que han negativizado el HbsAg, con o sin desarrollo de HBsAc²⁹³, y en pacientes que habían eliminado el HbeAg²⁹⁴. Los mecanismos inmunológicos para el desarrollo y mantenimiento del estado de portador del VHB en pacientes con infección VIH no se conocen: se ha sugerido un defecto en la inmunidad celular²⁹⁵, anormalidades en el recuento de los linfocitos CD4 circulantes²⁹⁶, liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral α y activación directa del VIH por el virus de hepatitis B.

Se ha llegado a sugerir que en los pacientes con HbeAg positivo la terapia antirretroviral debería dirigirse hacia utilizar fármacos activos frente a los dos virus, por ejemplo lamivudina. El efecto que los inhibidores de las proteasas realizan sobre la replicación viral del virus de la hepatitis B está aún por establecer aunque el HAART se ha asociado, en la hepatitis crónica por VHB, con seroconversión y cese de la replicación^{297,298}.

En la población estudiada el 64% (330/520) presentaba HbcAc positivo, de los que un 11,8% (39/330) tenía AgHbs positivo y un 2,4% (8/330) AgHbe positivo (con alta capacidad replicativa). La prevalencia de HbcAc positivo fue mayor en los UDVP (UDVP 79,1%, no UDVP 46,2%) tanto en hombres como en mujeres. La prevalencia de hepatitis B en nuestro estudio es igual a la reflejada por otros autores^{284,299,300}.; sin embargo, la prevalencia de HbeAg es menor²⁹⁰, pero en nuestro estudio este marcador se determinó en sólo 14 de los 333 pacientes con HbcAc positivo ya que solamente fue realizado a pacientes que presentaban un HbsAg positivo. Aunque el porcentaje de HbAc positivo (que indica contacto con el VHB) varía entre los distintos grupos de riesgo, el porcentaje de infección activa por VHB, reflejada por el HbsAg, es similar entre los distintos grupos de riesgo. La prevalencia más alta de HbcAc y HbsAg se encontró entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89. la reducción en la prevalencia de ambos marcadores en los últimos años podría estar relacionado con la disminución en el número de pacientes UDVP en los últimos años, además observamos una reducción en el porcentaje de pacientes UDVP con HbAc positivo a lo largo de la evolución que podía estar relacionada con la puesta en marcha de programas de prevención de las enfermedades de transmisión sexual.

Encontramos una mejor supervivencia en los pacientes con HbcAc positivo que en los pacientes con HbcAc negativo. No encontramos diferencias en el número de casos de SIDA diagnosticados ni en la edad

media con el que iniciaban el seguimiento ambos grupos, pero sí observamos que la mayoría (67,1%) de los pacientes con hbcAc positivo eran UDVP, frente al 31,6% de los que tenían HbcAc negativo. En nuestro estudio, los UDVP tenían una mayor supervivencia que el resto de los grupos y además, el pertenecer al grupo de UDVP confiere un menor riesgo de progresión; luego el HbcAc positivo podría actuar como marcador de drogadicción parenteral y no tendría relación directa con la supervivencia, lo que se pone de manifiesto al realizar el análisis multivariado de los factores pronósticos. No encontramos diferencias en la supervivencia según los resultados de HbsAg y HbeAg pero el número de casos con este último marcador era muy reducido.

- **Hepatitis C.** Alrededor de un 50% de los pacientes con infección VIH presentan AcVHC^{283,301}. En España y Europa, un 50-90% de los UDVP^{284,302,303} y un 8% de los homosexuales presentan AcVHC^{283,304}. En España la prevalencia de la hepatitis C en donantes de sangre está entre 0,85%-1,5%³⁰⁵ y el genotipo predominante en nuestro país es el 1b y en menor proporción 1a, 3a, 4a, 2a y 5a³⁰⁶. El principal mecanismo de transmisión es la vía parenteral, siendo los UDVP el principal grupo afectado en los países desarrollados. La disminución de la incidencia de VHC entre los transfundidos tiene lugar a partir de 1990 como consecuencia de la obligatoriedad de practicar pruebas de detección de AcVHC en las donaciones de sangre (B.O.E. 12 de Octubre 1990 num. 245), el tratamiento de los hemoderivados y la disminución de la incidencia de la hepatitis C en los UDVP. La infección VIH modifica la historia natural de la hepatitis C con una progresión a cirrosis más rápida. Algunos autores^{307,308} han observado que la inmunosupresión relacionada con la infección VIH determina niveles más altos de viremia de VHC y mayor daño hepático, demostrado por la observación de una correlación negativa entre el grado de afectación

hepática (Knodell) y el recuento de CD4 y CD8³⁰⁹. Un estudio reciente ha sugerido que la progresión clínica de la infección VIH en pacientes coinfectados con VHC es mayor que la de los que no están infectados por el VHC incluso en estadios precoces de la infección VIH³¹⁰. Existen datos contradictorios sobre la influencia de la terapia HAART sobre la evolución de la infección de la hepatitis C en los pacientes con infección VIH: algunos autores^{311,312} no observan diferencias en la supervivencia de los pacientes coinfectados con HAART, y encuentran que ésta no modifica la viremia de VHC ni las transaminasas. Mientras que otros autores observan que los pacientes homosexuales con infección VIH e infectados con VHC tipo 1 experimentan una progresión más rápida a SIDA y muerte³¹³, Rutschmann y cols³¹⁴ encontraron que en los pacientes tratados con combinaciones que llevan inhibidores de las proteasas, a pesar de mejorar los parámetros relacionados con la infección VIH, pueden empeorar temporalmente los datos relacionados con la actividad del VHC con un incremento de la viremia del VHC y las transaminasas.

El 49,3% (230/467) de los pacientes analizados presentaba infección por el virus de la hepatitis C, prevalencia superior a la descrita por otros autores como Wrigth y cols³¹⁵ y Quan y cols³¹⁶ que encuentran una prevalencia en pacientes con infección VIH de un 11,7% y un 8% respectivamente, probablemente relacionada con el menor número de UDVP en estas series que en la nuestra. La prevalencia fue similar a la descrita por otros autores en nuestro medio^{299,300}. Observamos una mayor prevalencia de infección por VHC en los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89, probablemente porque en esta época había un mayor número de UDVP. No encontramos diferencias en la prevalencia de VHC en los distintos grupos de actividad de riesgo a lo largo del seguimiento por lo que probablemente la reducción de la prevalencia de la infección por el VHC

está relacionada con la reducción en el número de UDVP en los últimos años.

La infección por el VHC fue más frecuente en hombres y en el grupo de UDVP tanto en hombres como en mujeres. Los pacientes de nuestro estudio que tenían serología positiva para VHC mostraron una mejor supervivencia que la de los que tenían serología negativa aunque no encontramos diferencias en el porcentaje de serología VHC positiva en los pacientes diagnosticados o no de SIDA; 1) la edad media con la que iniciaban el seguimiento los pacientes con AcVHC positivo fue menor que los pacientes con AcVHC negativa; 2) la mayoría de los pacientes con serología positiva para VHC eran UDVP, los UDVP presentaron una mejor supervivencia que el resto de los grupos, lo que explicaría la mejor supervivencia de los pacientes con AcVHC positivo; 3) un 78,8% de los pacientes con AcVHC tenían un recuento de CD4 inicial mayor de 200 CD4. Al analizar la supervivencia en relación al recuento inicial de CD4 y en el análisis multivariado se pierde el valor pronóstico que mostraba en el análisis univariado la serología del VHC. El genotipo de los virus de hepatitis C no fue determinado en nuestra serie.

La coinfección por el virus de hepatitis B y C es frecuente en los pacientes con infección VIH porque comparten las mismas vías de transmisión y se ha asociado con una peor supervivencia³¹⁷. La mayoría (60,9%) de los pacientes estudiados tenían marcadores positivos para el virus de hepatitis B y C. De ellos, se constataron 4 casos de hepatopatía crónica pero ninguno de éstos había fallecido en el momento de cerrar el estudio. Durante el seguimiento se diagnosticaron 14 casos de hepatopatía crónica posthepatitis de los que un 42,8% fue tras hepatitis C, un 28,5% tras hepatitis B, y en un 28,5% se constató coinfección por VHB y VHC. De estos casos un 21,4% falleció por insuficiencia hepática.

INFECCIONES OPORTUNISTAS Y NEOPLASIAS RELACIONADAS CON LA INFECCION VIH.

Un 37,4% de la población estudiada tuvo al menos un proceso incluido dentro de la categoría C de la clasificación de la infección VIH. Las enfermedades más frecuentes fueron, por este orden, la PCP (23,6%), la tuberculosis (13,6%) y la toxoplasmosis cerebral (10,6%). Como se ha descrito, la mayoría de las infecciones oportunistas se producen cuando la inmunodepresión es grave^{151,152,153}. En nuestro estudio observamos que la infección por MAI y la retinitis por CMV ocurrían con una cifra media de CD4 menor de 50 CD4/mm³; la PCP, toxoplasmosis, LMP, criptosporidiasis, criptococosis y sarcoma de Kaposi con cifras menores de 100 CD4/mm³, mientras que la tuberculosis extrapulmonar, candidiasis esofágica y el linfoma no Hodgkin se desarrollaron con recuentos entre 100-200 CD4/mm³. Las enfermedades que menor grado de inmunosupresión requirieron para su desarrollo fueron la tuberculosis pulmonar y la neumonía recurrente, presentándose en nuestro estudio con un recuento medio de CD4 entre 200-300 CD4/mm³.

El uso de profilaxis primaria y secundaria para las infecciones oportunistas ha reducido el número de éstas y ha mejorado la supervivencia en pacientes con una cifra de CD4 menor de 200 células^{318,319,275,268,276}. El impacto que el tratamiento antirretroviral ha tenido en la incidencia de las infecciones oportunistas ha sido bien definido desde la introducción de la zidovudina como monoterapia^{55,320,321}. Con la terapia antirretroviral inicial, la progresión de la infección VIH se enlentecía pero seguía su curso y los pacientes seguían falleciendo por enfermedades refractarias al tratamiento en el seno de una intensa inmunosupresión: CMV y/o MAC diseminada, sarcoma de Kaposi, Linfoma no Hodgkin, criptosporidiasis, CDS, LMP^{322,323}. A partir de 1995, con el comienzo del uso de terapia combinada, la monitorización del tratamiento antirretroviral con la carga viral y el uso de los fármacos inhibidores de las

proteasas se ha modificado drásticamente la evolución y por tanto, el pronóstico de la infección VIH. Varios ensayos han demostrado el intenso efecto que la terapia combinada ejerce sobre la viremia y por tanto sobre la progresión, tanto en fases avanzadas como precoces de la infección VIH^{324,325,326,327,328,329}. Por primera vez desde que comenzó la epidemia es posible reducir la replicación viral a niveles muy bajos; el incremento de los CD4, ya observado transitoriamente con la monoterapia, es más importante y duradero y paralelamente, el número de enfermedades relacionadas con el SIDA ha disminuido. Tras la incorporación al tratamiento de las combinaciones de alta eficacia, diversos estudios han demostrado un descenso en la morbilidad y mortalidad asociada al SIDA y una prolongación en el tiempo de desarrollo de SIDA y muerte^{330,331,332,333,334}, independientemente de la edad, sexo, raza y actividad de riesgo. También se ha observado que la incidencia de infecciones oportunistas^{333,335,336,337,338,339} y neoplasias^{340,341,339} ha disminuído desde el año 1997 y que el uso de tratamiento antirretroviral de alta eficacia mejora las función del sistema nervioso paralelamente a la reducción de la carga viral³⁴². El impacto del uso de inhibidores de las proteasas sobre la reducción de eventos definitorios de SIDA y sobre los casos de fallecimiento se refleja en una importante reducción del número de ingresos hospitalarios y de los gastos económicos de hospitalización³⁴³.

- ◆ **Toxoplasmosis cerebral.** La encefalitis toxoplásmica es la infección oportunista más frecuente del sistema nervioso central en pacientes con infección VIH. La mayoría de los casos ocurre como reactivación de formas latentes. Es causa de muerte en un 10-20% de los pacientes que la padecen y más de la mitad pueden quedar con secuelas neurológicas. El fármaco utilizado habitualmente para la profilaxis primaria es el cotrimoxazol, recomendado en pacientes con $CD4 < 100/mm^3$ y serología de toxoplasma positiva¹⁵⁸.

Constituye el 10,6% de las infecciones oportunistas diagnosticadas en nuestro hospital y el 7,2% de las causas de SIDA. Como ya se ha comunicado^{351,344,345}, encontramos que el uso de cotrimoxazol como profilaxis primaria protege frente al desarrollo de toxoplasmosis cerebral, y además observamos que los pacientes que desarrollaron toxoplasmosis pero habían recibido profilaxis con cotrimoxazol tuvieron mejor supervivencia que los que no hicieron profilaxis.

No encontramos diferencias en el desarrollo de toxoplasmosis entre los distintos grupos de actividad de riesgo. El 88,5% de los pacientes que desarrollaron toxoplasmosis inició el seguimiento en nuestro hospital con un recuento de CD4 menor de 200 y la cifra media de CD4 con la que desarrollaron toxoplasmosis fue 72 células (1-433). El 50,3% de nuestros pacientes tenía una serología de toxoplasma positiva, independientemente de su actividad de riesgo, lo que indica que nos encontramos en una zona de alta prevalencia de infección por toxoplasma. De los pacientes que tenían una serología de toxoplasma positiva, un 11,1% desarrolló toxoplasmosis cerebral, mientras que sólo un 1,7% de los que tenían serología negativa desarrolló toxoplasmosis. Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento con una cifra de CD4 menor de 200, el 21,4% de los que tenían serología positiva y el 5,7% de los que tenían un resultado negativo desarrollaron toxoplasmosis. Estos resultados resaltan el riesgo que existe de desarrollar toxoplasmosis entre los pacientes que presentan serología positiva y por otra parte indican que una serología negativa no elimina el riesgo de desarrollar toxoplasmosis, como reflejan otros autores^{346,347}, lo que es importante a la hora de valorar si iniciar tratamiento antitoxoplasma empírico ante la aparición de lesiones cerebrales sugestivas de toxoplasmosis.

Los casos de toxoplasmosis cerebral diagnosticados en nuestro centro han ido disminuyendo a lo largo de los años: no se diagnosticó ningún caso

en la época 85-89, en la época 90-95 encontramos una alta incidencia anual de toxoplasmosis que disminuye en la época 96-97, sobre todo en el año 1997, coincidiendo con la generalización en el uso de inhibidores de las proteasas. En esta época (96-97), sobre todo en el año 1997, se redujo el uso de fármacos para profilaxis primaria en relación al buen estado inmunitario que presentaban la mayoría de los pacientes, ya que el 68,3% de los que iniciaron el seguimiento en esta época tenían más de 200 CD4/mm³.

- **Pneumocystis carinii.** La PCP es la infección oportunista más frecuente en EEUU y países del norte de Europa³⁴⁸; en España es la segunda tras la tuberculosis. En 1988 los CDC recomendaron iniciar profilaxis primaria en los pacientes con riesgo, en base a los resultados de diversos estudios que demostraban que el uso de cotrimoxazol y pentamidina inhalada reducía el riesgo de presentación de la PCP^{166,349,350}. Hasta la introducción de los inhibidores de proteasas, la prevención de PCP fue la intervención que más contribuyó a aumentar la cantidad y la calidad de vida de los pacientes con infección VIH.

La PCP fue la infección oportunista más frecuente en nuestro hospital, constituyendo el 23,6% de las infecciones oportunistas y la segunda enfermedad definitoria de SIDA tras la tuberculosis. La neumonía por *Pneumocystis carinii* se presentó con más frecuencia en los grupos con actividad de riesgo de tipo sexual (homosexual y heterosexual). Los pacientes que desarrollaron PCP tenían un recuento medio de CD4 menor de 100 y la mayoría habían iniciado el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200.

Encontramos que el uso de profilaxis con cotrimoxazol y/o pentamidina redujo el desarrollo de PCP; además los pacientes que desarrollaron neumonía por *Pneumocystis carinii* y habían recibido profilaxis primaria con

cotrimoxazol o pentamidina tuvieron una mayor supervivencia que los que no hicieron profilaxis. El uso de profilaxis primaria con cotrimoxazol disminuyó de forma apreciable en la época 96-97, desde un 38% en el año 1996 a un 15% en el año 1997. Como profilaxis primaria utilizamos con mayor frecuencia cotrimoxazol, pero la pentamidina se utilizó con mayor frecuencia entre los UDVP, debido a que en los primeros años utilizábamos pentamidina con mayor frecuencia y en esa época había un mayor número de UDVP. Además este grupo hace un mal cumplimiento de la medicación y la prescripción de este fármaco (una vez al mes) permite una mejor cumplimentación. Un 13,5% de los que recibieron cotrimoxazol como profilaxis primaria presentó intolerancia, resultados similares a los obtenidos por otros autores³⁵¹ lo que obligó a sustituir este fármaco por pentamidina.

Como han comunicado otros autores^{333,335,336}, la incidencia de PCP ha disminuído a partir del uso de combinaciones de tratamiento con inhibidores de las proteasas. En nuestro centro observamos una menor incidencia de casos en el año 1997 con respecto al año 1996 (2,9% vs 4,3%), coincidiendo con la generalización en el uso de inhibidores de proteasas. En esta época (96-97), sobre todo en el año 1997, también se redujo el uso de fármacos para profilaxis primaria con cotrimoxazol y pentamidina en relación, como ya hemos comentado, al buen estado inmunitario que presentaba la mayoría de los pacientes que iniciaron el seguimiento en esta época. No encontramos diferencias en la supervivencia de los pacientes diagnosticados de PCP en las distintas épocas.

- **Neumonía recurrente.** Constituye el 4% de las enfermedades infecciosas relacionadas con la infección VIH diagnosticadas en nuestro hospital y el 3,4% de las causas de SIDA. La neumonía recurrente fue más frecuente entre los UDVP pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con el resto de los grupos de actividad de riesgo porque su

prevalencia fue baja. No se requiere un intenso grado de inmunosupresión para su desarrollo y de hecho en nuestros pacientes el recuento medio de CD4 fue superior a 200 células. En nuestra serie tenemos pocos casos de neumonía (12 casos), lo que no nos permite concluir sobre los resultados de incidencia, pero en el año 1997 no diagnosticamos ningún caso de neumonía recurrente.

- **Tuberculosis.** La tuberculosis es más frecuente en los pacientes con infección por VIH y en determinadas áreas geográficas hasta un 57% de los pacientes con tuberculosis están infectados por el VIH^{352,353}. La infección VIH es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de tuberculosis con un riesgo anual de desarrollo del 5-8% y un mayor riesgo de progresión³⁵⁴. España se sitúa entre los países desarrollados con mayor incidencia de tuberculosis: todos los años contraen tuberculosis en España 18.000 personas, la misma cifra que en Estados Unidos, cuya población es más de seis veces superior, y la prevalencia de infección tuberculosa (Mantoux positivo) en nuestro país oscila entre el 18-56% en la población general entre 20 y 50 años^{355,356}. La prevalencia de la infección tuberculosa en los UDVP, tanto si son VIH positivos como no, se cita alrededor del 50%³⁵⁶. La infección por VIH se asocia a una mayor reactivación de la tuberculosis en personas con un PPD positivo y a una susceptibilidad aumentada a una nueva infección a partir de un contacto reciente. Se ha demostrado que la profilaxis con isoniacida a dosis de 300 mg/día durante 9-12 meses es eficaz en la prevención de la tuberculosis en pacientes con infección VIH y además se asocia a una mejor supervivencia, siendo igualmente efectiva la administración de rifampicina más pirazinamida administrada dos días a la semana durante dos meses³⁵⁷. Se ha sugerido una incidencia similar de TBC en pacientes con infección VIH y anergia cutánea y de los pacientes con infección VIH y PPD positivo^{358,359,360} lo que ha llevado a recomendar

profilaxis con isoniacida a estos pacientes en áreas de alta prevalencia de infección tuberculosa, como es España³⁶¹. Recientemente dos estudios aleatorizados en EE.UU y Uganda no han encontrado diferencias en la incidencia de tuberculosis activa entre pacientes con infección VIH tratados o no con isoniacida^{362,363} lo que cuestiona el uso de profilaxis en pacientes anérgicos³⁶⁴. La profilaxis es de utilidad en pacientes con PPD previo o actual positivo, pacientes con una radiografía de tórax sugestiva de tuberculosis antigua no tratada o contacto reciente con una persona bacilífera, descartando previamente una tuberculosis activa.

La afectación pulmonar está presente en un 44-88% del total de tuberculosis en pacientes con infección VIH y un 25-61% de las TBC con afectación extrapulmonar también tiene afectación pulmonar^{365,366}. En los pacientes con SIDA las formas más frecuentes son las diseminadas (afectación de más de dos órganos no contiguos, patrón miliar o hallazgo de *Mycobacterium tuberculosis* en sangre, médula ósea o hígado) y las ganglionares^{367,368,369}. El diagnóstico de certeza se realiza por el aislamiento en cultivo de Lowenstein y posterior identificación de *Mycobacterium tuberculosis*. El mayor problema reside en el lento crecimiento del bacilo, existiendo actualmente técnicas rápidas como el uso de métodos radiométricos (BACTEC) en medio líquido que permite el diagnóstico con una media de 8,3 días, completado con las sondas ADN específicas para *M. tuberculosis complex* que permite la identificación de la especie en 24 horas.

En nuestro hospital, la TBC constituyó el 22,6% de las infecciones oportunistas relacionadas con la infección VIH, siendo la segunda infección oportunista más frecuente y la primera causa de enfermedad definitiva de SIDA con un 29,4%. La tuberculosis se presentó con mayor frecuencia entre UDVP y en hombres, al igual que los descrito por Castilla y cols³⁷⁰. El 39,7% (27) de los casos de tuberculosis fue pulmonar y el 72,05% (41)

extrapulmonar. La tuberculosis apareció en los pacientes con un menor deterioro inmunológico: el recuento medio de CD4 con el que iniciaron el seguimiento los pacientes que desarrollaron tuberculosis fue superior a 200 células y el recuento medio de CD4 en el momento de desarrollar tuberculosis fue de 185 células; la tuberculosis pulmonar se presentó con un recuento medio de CD4 superior a la tuberculosis extrapulmonar como describen Castilla y cols³⁷⁰ y Alpert y cols³⁵³. El diagnóstico de tuberculosis se realizó en la gran mayoría mediante cultivo, de los que en un 49,3% fueron muestras de esputo. En nuestro estudio el 47,3% de los aislamientos de *Micobacterias* tuberculosas se obtuvieron de muestras extrapulmonares y en un 31,7% de cultivos de sangre, 12,2% de tejido ganglionar y 56% de otras muestras orgánicas (heces, orina, líquido pericárdico, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo). Estos datos reflejan la frecuente diseminación de la enfermedad tuberculosa en los pacientes con infección VIH, ya descrita por otros autores^{367,368,369,371}.

En 7 casos (16,6% de las tuberculosis diagnosticadas por cultivo) se documentó resistencia a algún/os fármacos usados para el tratamiento: 57,1% a un sólo fármaco (con mayor frecuencia a la rifampicina) y 42,8% a más de un fármaco. En el 71,4%, las resistencias fueron primarias y en un 28,6% secundarias, probablemente debido al mal cumplimiento previo del tratamiento antituberculoso. Ninguno de los pacientes que recibió profilaxis con isoniacida desarrolló tuberculosis resistente al fármaco. Los casos de resistencia fueron más frecuentes en pacientes con afectación extrapulmonar y en pacientes con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células³⁷².

El 16,8% de nuestros pacientes tenía un Mantoux positivo, siendo más frecuente en los UDVP (25,6%) y en los pacientes con un recuento inicial de CD4 mayor de 500 células: en un 28% de los pacientes que iniciaron el seguimiento con más de 500 CD4 el mantoux fue positivo, en esta

población la mayor prevalencia de Mantoux positivo fue entre los UDVP (41,5%) y en segundo lugar entre los heterosexuales (25%) mientras que ninguno de los homosexuales que inició el seguimiento con más de 500 CD4 tuvo un Mantoux positivo. Los pacientes con Mantoux negativo tuvieron una peor supervivencia, probablemente por ser un marcador de inmunosupresión³⁷³, de hecho en nuestro estudio observamos que el mayor porcentaje de Mantoux negativo se presenta entre los que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células.

El 18,2% de nuestros pacientes se infectó a lo largo del seguimiento por el bacilo de Koch lo que se demuestra al detectarse una segunda determinación de Mantoux positiva tras una inicial negativa. Esto refuerza la indicación o conveniencia de hacer Mantoux periódicos a estos pacientes. Un 40% de los pacientes tuvo una segunda determinación de PPD negativa, tras una primera positiva, probablemente debido al desarrollo de anergia cutánea por deterioro inmunológico.

Los pacientes con Mantoux positivo tenían mayores posibilidades de desarrollar tuberculosis que los pacientes con Mantoux negativo (18,9% vs 8,2%) con un porcentaje similar al descrito por otros autores^{374,375}. Entre los pacientes que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 menor de 200 células, un 10,6% de los pacientes con Mantoux negativo desarrolló tuberculosis, cifra similar a la reflejada por Moreno y cols³⁷¹ y que muestra un alto riesgo de TBC en esta población concreta en nuestro medio; entre los pacientes con un recuento inicial de CD4 entre 200-500 y con un recuento inicial de CD4 mayor de 500 y Mantoux negativo sólo un 4,3% y un 2,4% desarrollaron tuberculosis respectivamente. Teniendo en cuenta que un 28% de nuestra población tiene un Mantoux positivo y un 10,6% de los pacientes con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células y Mantoux negativo desarrollan tuberculosis, habría que considerar la profilaxis con isoniacida a todos nuestros pacientes con infección VIH que alcancen una

cifra de CD4 menor de 200 células, sobre todo en el grupo de UDVP, sin embargo, no encontramos diferencias en el desarrollo de tuberculosis en los pacientes con Mantoux negativo entre los que hicieron y no hicieron profilaxis con isoniacida, datos que ya han sido reflejados por otros autores, como describimos previamente^{362,363,364}.

Un 44,6% de los pacientes con Mantoux positivo iniciaron profilaxis con isoniacida mientras que un 7,7% de los pacientes con Mantoux negativo recibieron isoniacida al presentar hallazgos radiológicos o clínicos compatibles con tuberculosis antigua. Un 68,3% de los pacientes que tomaron isoniacida lo hicieron correctamente durante el tiempo establecido de 12 meses³⁷⁶. Observamos, como otros autores³⁷⁷, que la profilaxis con isoniacida confiere protección para el desarrollo de tuberculosis ya que ninguno de los pacientes con Mantoux positivo, que hizo profilaxis con isoniacida, desarrolló tuberculosis frente a un 34,1% de los que no hicieron profilaxis. En nuestro estudio también observamos una mayor supervivencia entre los pacientes que recibieron profilaxis con isoniacida^{357,377,378}.

Perneger y cols³⁷⁹ y Whalen C y cols³⁸⁰ observaron que los pacientes con infección VIH que desarrollaban tuberculosis tenían un mayor número de eventos oportunistas y una supervivencia más corta. La tuberculosis probablemente actúa como cofactor de progresión debido a que la liberación masiva de citocinas durante la respuesta inflamatoria frente al *Mycobacterium tuberculosis* facilita la replicación del VIH con incrementos notables de la carga vírica y descenso transitorio de los linfocitos CD4^{380,381}. Se han documentado diversos factores que reducen la supervivencia en los pacientes con infección VIH y tuberculosis^{352,383,384}: la intensidad de la inmunosupresión, la localización extrapulmonar, la infección debida a bacilos resistentes a fármacos antituberculosos (sobre todo multirresistencia)³⁸², la adicción a drogas por vía parenteral y la falta de supervisión del tratamiento.

La supervivencia de los pacientes que desarrollaron tuberculosis fue mejor que la de los que tuvieron otras enfermedades definitorias de SIDA. Aunque observamos que los pacientes que desarrollaron tuberculosis tenían un recuento inicial de CD4 mayor, menor edad que los que desarrollaron otras enfermedades y que había un mayor porcentaje de tuberculosis entre los UDVP -estando estos tres factores asociados a una mejor supervivencia en nuestro estudio-, en el análisis multivariado la tuberculosis se mostró como un factor independiente que confiere protección relativa al compararla con otras enfermedades. Comparando la tuberculosis pulmonar con la extrapulmonar, los pacientes con tuberculosis extrapulmonar mostraron una peor supervivencia, resultados similares a los obtenidos por otros autores^{383,384}. No encontramos diferencias en la supervivencia entre los pacientes diagnosticados de tuberculosis en las distintas épocas. Tampoco encontramos diferencias en la supervivencia en relación a la actividad de riesgo³⁵² y el reducido número de casos de resistencia (7 casos) no nos permitió valorar la variación de la supervivencia en pacientes con bacilos resistentes³⁵².

La incidencia de tuberculosis en nuestra población ha ido aumentando a lo largo de la evolución, lo que podría estar relacionado con el aumento de la incidencia de tuberculosis en la población general pero, como hemos observado hasta ahora con las otras enfermedades, también la incidencia de tuberculosis disminuyó en el año 1997.

- **Infección por Mycobacterium avium complex (MAI).** La enfermedad diseminada por MAI se detecta con menor frecuencia en Europa que en USA sin que estén claras las causas. Se ha sugerido que las diferencias en la incidencia pueden estar en relación con la incidencia de la infección tuberculosa en cada medio; así se ha descrito que la tuberculosis pudiera ofrecer cierto grado de protección para el desarrollo de infección por MAI,

posiblemente por estimulación de la inmunidad inespecífica antimicobacteriana³⁸⁵, aunque algunos autores no han encontrado efecto protector de la tuberculosis³⁸⁶; o bien con la distinta distribución geográfica de serotipos causantes de enfermedad en pacientes con infección VIH en las distintas regiones. La probabilidad de desarrollar en dos años infección por MAI en los pacientes con un recuento de CD4 menor de 50 células en Estados Unidos entre los años 1990-1992 se ha estimado en un 31%³⁸⁷ y en Europa en un 21,5%. En el periodo 1993-1995 la probabilidad estimada fue similar en la cohorte americana y europea (29,8%)³⁸⁸. En España la incidencia de infección por MAI ha sido hasta ahora menor que en EEUU, presentándose en menos del 10% de los casos de SIDA. Si bien en los últimos años se ha constatado un aumento en algunas áreas geográficas³⁸⁹, probablemente en relación a una mayor supervivencia de los pacientes intensamente inmunosuprimidos. Tras la incorporación de inhibidores de las proteasas al tratamiento antirretroviral, la frecuencia de la infección por MAI se ha reducido al igual que en otros países³³¹. Es una causa importante de muerte en pacientes con profunda inmunosupresión ya que raramente aparece con un recuento de CD4 mayor de 100 células³⁹⁰.

La infección por MAI constituye el 4% de las infecciones oportunistas diagnosticadas en nuestro centro y un 2,7% de los eventos definitorios de SIDA. La gran mayoría (80%) de los pacientes que desarrollaron MAI tenían un recuento de CD4 al inicio del seguimiento menor de 200/mm³, el recuento medio de CD4 que presentaban nuestros pacientes en el momento de desarrollar infección por MAI fue inferior a 50 células. Ninguno de los pacientes que en nuestro estudio desarrollaron infección por MAI tuvieron un Mantoux positivo, lo que probablemente está relacionado con el intenso grado de inmunosupresión que presentaban estos pacientes, pero también podría estar relacionado con una falta exposición previa a la tuberculosis lo que podría haber favorecido el desarrollo de infección por MAI: se

detectaron 2 casos de tuberculosis e infección por MAI y el 97,1% de los pacientes que desarrollaron tuberculosis no presentó infección por MAI.

La supervivencia de los pacientes con enfermedad por MAI no ha mejorado en las distintas épocas estudiadas. Como ya se ha comentado, la incidencia de infección por MAI ha disminuído tras el uso de combinaciones de fármacos de alta eficacia, habiéndose incluso documentado la erradicación de la infección por MAI tras tratamiento antirretroviral de alta eficacia en unión al tratamiento antimicobacteriano³⁹¹. En nuestro estudio tenemos pocos casos de infección por MAI, todos diagnosticados a partir de 1994. Aunque en el año 1995 se observó la mayor incidencia de MAI ésta se redujo en los años 1996 y 1997. El hecho de que inicialmente no se diagnosticara ninguna infección por MAI podría deberse a que en los primeros años los pacientes tenían una peor supervivencia y fallecían precozmente sin que permanecieran durante mucho tiempo con un intenso grado de inmunosupresión, sin embargo, en los últimos años con el uso de tratamientos combinados los pacientes permanecían vivos durante más tiempo con un intenso grado de inmunosupresión, favoreciendo el desarrollo de infección por MAI, aunque quizás también podría estar relacionado con una mejor metodología diagnóstica en los últimos años.

- **Criptococosis.** Es la principal causa de meningitis secundaria en pacientes con SIDA y puede manifestarse también fuera del sistema nervioso central como reflejo de infección diseminada. La meningitis es relativamente infrecuente en nuestro medio, pero potencialmente muy grave con una alta mortalidad. Se ha demostrado una disminución de la incidencia de criptococosis en relación al uso generalizado del fluconazol para el tratamiento de las candidiasis en mucosas³⁹², si bien no se recomienda el uso indiscriminado de este fármaco para profilaxis primaria de la enfermedad criptocócica debido al elevado coste/beneficio, el escaso número de criptococosis en nuestro medio, las interacciones farmacológicas

y la probabilidad de aumentar las cepas de Cándidas resistentes a los imidazoles³⁹³.

La enfermedad criptocócica constituye el 6,6% de las infecciones oportunistas diagnosticadas en nuestro hospital y un 5,3% de los eventos definitorios de SIDA. Los pacientes que adquirieron la infección por transfusiones fueron el grupo que más criptococosis desarrolló y en cambio, la frecuencia fue menor en los UDVP. La mayoría de los pacientes que desarrollaron criptococosis tenían un recuento de CD4 inicial menor de 200 y el recuento medio de CD4 que tenían los pacientes en el momento de desarrollar criptococosis fue menor de 100 células. La incidencia de infección por Criptococos se ha ido reduciendo progresivamente en los últimos años, sobre todo a partir del año 1995.

- **Enfermedad por Citomegalovirus (CMV).** Es la infección oportunista de la retina más frecuente y es un marcador de inmunodeficiencia avanzada ya que generalmente se presenta con un recuento de CD4 menor de 50 células³⁹⁴. Contribuye a la mortalidad y morbilidad relacionada con el SIDA y es un predictor independiente de muerte^{395,396}. La enfermedad por CMV se encuentra en la mitad de las autopsias de pacientes con SIDA sin que en muchas ocasiones se hayan diagnosticado en vida^{401,397}.

Debido al alto grado de inmunosupresión en el que aparece la enfermedad por CMV, el tratamiento de la enfermedad aguda no erradica la infección, siendo necesario un tratamiento de mantenimiento posterior sin el cual alrededor del 86% de los pacientes sufren una recidiva en los 4 primeros meses tras el tratamiento inicial^{398,399,400}. No obstante, entre el 18-50% de los pacientes recidivan a pesar del tratamiento de mantenimiento, aumentando las posibilidades de que esto ocurra con en el tiempo^{399,400}. El tratamiento de mantenimiento no erradica la infección por CMV ni prolonga la supervivencia de los pacientes con enfermedad⁴⁰¹.

Aunque inicialmente la enfermedad por CMV se asociaba a un mal pronóstico, durante la primera década de la pandemia por HIV, se observó una mejoría de la supervivencia en los pacientes con retinitis por CMV, relacionada con el uso de profilaxis para infecciones oportunistas, sobre todo para PCP, el uso de monoterapia, el diagnóstico precoz de la enfermedad por CMV y el tratamiento con ganciclovir y foscarnet⁴⁰². La frecuencia de la enfermedad por CMV se ha incrementado en los últimos años como resultado de una mayor supervivencia con más intensa inmunosupresión, hecho posible debido al tratamiento antirretroviral y a la profilaxis para PCP⁴⁰³. El uso de combinaciones de tratamiento con inhibidores de las proteasas se ha asociado con un marcado incremento en la supervivencia de pacientes con retinitis por CMV⁴⁰⁴. En relación con el inicio del HAART se ha descrito un nuevo cuadro de retinitis por CMV en aquellos pacientes que inician el tratamiento con menos de 50 CD4 y experimentan un aumento por encima de 100 CD4, desarrollando en los primeros 3 meses una retinitis por CMV periférica con intensa vitritis y uveítis anterior que compromete la visión y que suele responder bien al tratamiento⁴⁰⁵. Otro nuevo proceso es la denominada "vitritis de reconstitución inmune" se caracteriza por una respuesta inflamatoria fulminante del vítreo y edema macular produciendo una importante disminución de la visión; este cuadro se cree secundario a la recuperación de la respuesta inmunológica frente a antígenos de CMV preexistentes en el ojo del paciente. Responde al tratamiento esteroideo, de ahí la importancia de diferenciarlo de una recidiva de la retinitis por CMV⁴⁰⁶.

En nuestro estudio la retinitis por CMV constituyó el 10,3% de las infecciones oportunistas diagnosticadas en nuestro hospital y el 3,4% de las enfermedades definitivas de SIDA. 74,2% de la enfermedad por CMV afectó a la retina mientras que el 25,8% de la enfermedad por CMV produjo afectación extraocular. La frecuencia más alta de casos de enfermedad por

CMV ocurrió en los grupos no UDVP. El 79,3% de los pacientes que desarrollaron infección por CMV tenía un recuento inicial de CD4 menor de 200/mm³; el recuento medio de CD4 en el momento de desarrollar la infección fue menor de 50 células.

Encontramos relación entre una serología positiva (IgG CMV) y el desarrollo de enfermedad por CMV en los pacientes inmunosuprimidos: en nuestro estudio a todos los que desarrollaron enfermedad y se les determinó la IgG CMV, la serología era positiva. El 43,7% de nuestros pacientes tenía serología positiva para CMV; fue más frecuente en los pacientes varones homosexuales lo que probablemente se deba al mecanismo de transmisión de la infección. Los pacientes con una serología IgG positiva para CMV tuvieron una peor supervivencia que aquellos con IgG negativa.

Los pacientes que presentaron como evento definitorio una enfermedad por CMV tuvieron peor supervivencia que cuando el diagnóstico de SIDA fue PCP, toxoplasmosis cerebral, tuberculosis o sarcoma de Kaposi, como ha sido descrito por otros autores^{407,401}, probablemente debido a que la enfermedad por CMV aparece en estadios más avanzados de inmunosupresión que las otras enfermedades. Además la enfermedad por CMV fue un factor con valor pronóstico independiente que se asoció con un mayor riesgo de muerte probablemente porque es un marcador de intensa inmunosupresión. No encontramos diferencias en la supervivencia de los pacientes con enfermedad CMV en las distintas épocas.

La incidencia de enfermedad por CMV ha disminuído en la última época. Tras iniciar terapia HAART sólo hemos detectado un caso de retinitis por CMV que apareció en los tres primeros meses tras iniciar el tratamiento y en un caso hemos suspendido el tratamiento de mantenimiento tras un año de terapia HAART no objetivando focos de actividad de retinitis 7 meses después de suspender el tratamiento. Hemos diagnosticado 3 casos de

enfermedad por CMV en autopsias, 2 neumonitis y una colitis; en los tres casos el diagnóstico de certeza no se realizó en vida.

- **Sarcoma de Kaposi.** Es la neoplasia más frecuente en pacientes con infección VIH. Afecta fundamentalmente a homosexuales aunque se puede observar en cualquier paciente VIH positivo y se ha descrito en pacientes contagiados por vía heterosexual o postransfusional a través de individuos homosexuales con sarcoma de Kaposi. También se ha descrito en homosexuales sin infección VIH^{395,408}. Su patogenia sigue siendo mal comprendida hoy en día y en ella se han implicado distintos factores^{409,410}; factores dependientes del huésped, como citoquinas (IL1, IL6, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de necrosis tumoral, etc.)^{411,412,413}; factores dependientes del propio virus como la proteína tat⁴¹⁴ y recientemente se ha implicado en su génesis un nuevo Herpesviridae, el virus herpes humano tipo 8 (HHV-8), que se ha relacionado con el sarcoma de Kaposi, tanto al asociado al VIH como al clásico, al africano y al que afecta a otros pacientes inmunosuprimidos^{415,416}. Se ha demostrado una mutua interacción entre el virus herpes tipo 8 (HHV-8) y el VIH ya que, por un lado el HHV-8 acelera la progresión de la infección VIH a través de interacciones con co-receptores del VIH⁴¹⁷ y por otro, la proteína tat del VIH incrementa la viremia del HHV-8 y puede reactivar el virus en estado latente⁴¹⁸. No está claro si el tratamiento dirigido frente a este virus disminuiría el desarrollo del sarcoma de Kaposi⁴¹⁹, pero se ha observado que el tratamiento con inhibidores de las proteasas inhibe la replicación de HHV-8 de células mononucleares de sangre periférica⁴²⁰.

Existe controversia en el efecto que el sarcoma de Kaposi tiene sobre la supervivencia en pacientes con infección VIH. Al principio de la epidemia de SIDA, el sarcoma de Kaposi aparecía en estadios precoces de la infección, generalmente era la enfermedad diagnóstica de SIDA y tenía mejor

pronóstico que la mayoría de las enfermedades relacionadas. Lifson y cols⁴²¹, encontraron que los pacientes homosexuales con Kaposi tenían un tiempo libre de SIDA más corto que los pacientes sin Kaposi y que el recuento de CD4 era más alto en el momento de diagnóstico del sarcoma de Kaposi que en el diagnóstico de otras infecciones oportunistas. Con el tiempo el sarcoma de Kaposi tiende a aparecer en estadios más avanzados, muchas veces cuando ya se ha hecho el diagnóstico de SIDA, lo que conlleva un peor pronóstico. Aunque no está claro cuales son los motivos de este cambio se ha sugerido que la adopción de medidas para la prevención de enfermedades transmisibles en las disitintas comunidades homosexuales, conlleva una menor transmisión del HHV-8 y la necesidad de una mayor inmunosupresión para que éste se manifieste produciendo sarcoma de Kaposi^{422,423.424}. El sarcoma de Kaposi se ha asociado con un incremento en el riesgo de muerte, incluso cuando se ajusta por edad, infecciones oportunistas, recuento basal de CD4 y tratamiento antirretroviral⁴²⁵.

El sarcoma de Kaposi constituye el 72,9% de las neoplasias diagnosticadas en nuestro hospital incluidas dentro de la categoría C de la clasificación de la infección VIH y el 5,3% de las causas de SIDA. Fue la neoplasia más frecuente en nuestros pacientes, igual que en otras series⁴²⁶, y fue más frecuente en homosexuales. La mayoría (78,3%) de los pacientes que desarrollaron sarcoma de Kaposi tenía un recuento de CD4 inicial menor de 200 células/mm³ y el recuento medio de CD4 en el momento de desarrollar el sarcoma de Kaposi fue menor de 100, es decir, presentaban un intenso grado de inmunosupresión. A diferencia de otros autores⁴²⁵, no encontramos en los pacientes con sarcoma de Kaposi mayor porcentaje de infecciones oportunistas (tuberculosis, infección por MAI, PCP, toxoplasmosis cerebral), pero sí un mayor porcentaje de pacientes homosexuales con enfermedad por CMV, lo que podría estar relacionado

con el intenso grado de inmunosupresión que tenían nuestros pacientes con Kaposi y por la mayor incidencia de ambas enfermedades en los homosexuales.

En nuestro estudio la supervivencia de los pacientes que como evento definitorio de SIDA tuvieron un sarcoma de Kaposi fue peor que los que desarrollaron toxoplasmosis, PCP y tuberculosis pero mejor que los que tuvieron enfermedad por CMV. En el análisis multivariado el sarcoma de Kaposi no mostró poder predictivo independiente respecto al resto de enfermedades ni tampoco encontramos diferencias en la supervivencia de los pacientes que desarrollaron Kaposi en las distintas épocas. Nuestros datos en relación a la supervivencia podrían atribuirse al intenso grado de inmunosupresión que presentaban nuestros pacientes con Kaposi y a la inmunosupresión asociada al tratamiento quimioterápico para el mismo.

Se ha demostrado que la terapia antirretroviral que incluye inhibidores de las proteasas produce un 80% de respuesta clínica favorable del sarcoma de Kaposi, que afecta a pacientes con y sin tratamiento antirretroviral previo y a pacientes que han recibido quimioterapia, y se ha asociado a eliminación de la viremia del herpes humano tipo 8 ^{420,427}. En nuestra serie, la incidencia de sarcoma de Kaposi también ha disminuido en la época 96-97, coincidiendo con el uso de inhibidores de proteasas. Observamos un descenso progresivo del recuento de CD4 con el que iniciaron el seguimiento los pacientes que desarrollaron Kaposi a lo largo de la evolución pero no encontramos diferencias en la supervivencia del sarcoma de Kaposi entre las distintas épocas de tratamiento debido al escaso número de casos en las diferentes épocas que impidió un adecuado análisis. Todos los pacientes con sarcoma de Kaposi que recibieron HAART (3 pacientes) curaron del sarcoma de Kaposi.

- **Otras neoplasias.** Más del 40% de los pacientes con SIDA desarrollarán a lo largo de su evolución alguna neoplasia⁴²⁸. El sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin y el CIN (neoplasia intraepitelial cervical) tienen mayor incidencia en pacientes con infección VIH. El sarcoma de Kapsosi, el carcinoma invasivo de cuello uterino y algunos linfomas no Hodgkin (linfoma de Burkitt o equivalente, linfoma inmunoblástico o equivalente y el linfoma cerebral primario) son enfermedades definitorias de SIDA. Varios trabajos sugieren que otros tipos de neoplasias tienen mayor incidencia en los pacientes con infección VIH como el carcinoma de células escamosas de cabeza, cuello y ano, plasmocitoma, melanoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, tumores de células germinales y linfoma de Hodgkin^{428,429,430}.

Se espera que la incidencia de estas neoplasias se incremente con el uso de terapias antirretrovirales más eficaces que permitan a los pacientes vivir más tiempo en un estado de intensa inmunosupresión. En nuestro centro en los pacientes con infección VIH hemos diagnosticado, hasta el año 1997, 7 casos de linfoma no Hodgkin (5 en la época 90-95 y 2 en la época 96-97), 3 casos de linfoma cerebral primario (2 en la época 90-95 y 1 en la época 96-97), 5 linfomas de Hodgkin y 1 plasmocitoma. Habrá que analizar si tras el uso de terapia de alta eficacia de forma prolongada varía la incidencia de casos de éstas u otras neoplasias.

ANALISIS DE LOS PACIENTES CON SIDA.

Como ya describimos, el tiempo libre de SIDA fue mayor en los UDVP, y en las mujeres, y menor en los homosexuales. El mayor tiempo libre de SIDA que presentaron los UDVP también lo observamos entre los que iniciaron el seguimiento con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células, sin embargo, no encontramos diferencias en el tiempo libre de SIDA entre los

distintos grupos de actividad de riesgo que iniciaron el seguimiento con más de 200 células. El tiempo libre de SIDA fue mayor entre los más jóvenes (20-39 años) lo que indica la menor progresión en este grupo y en los que recibieron tratamiento combinado y HAART como ya ha sido descrito en la literatura⁴³¹.

El 42,8% (268) de nuestros pacientes fue diagnosticado de SIDA utilizando, en todos los años de estudio, los criterios de los CDC de 1993. La edad media al inicio del seguimiento de los pacientes que fueron diagnosticados de SIDA fue superior a la de los que no desarrollaron criterios de SIDA y además los pacientes que desarrollaron SIDA comenzaron el seguimiento con un mayor grado de inmunosupresión que los que no llegaron a cumplir criterios de SIDA. No encontramos diferencias en el número de casos de SIDA entre los distintos grupos de actividad de riesgo en las épocas 85-89 y 96-97, sin embargo, en la época 90-95 encontramos un mayor porcentaje entre los homosexuales probablemente debido a que este grupo inició el seguimiento en esta época más inmunosuprimidos que el resto. Los pacientes que no llegaron a cumplir criterios de SIDA llegaron a recibir con una mayor frecuencia que los pacientes con SIDA, terapia combinada con o sin inhibidores de las proteasas, esto se debe a que los pacientes sin criterios de SIDA llegaron a sobrevivir hasta la época 96-97 momento en que se inició este tipo de terapia.

La incidencia anual media de SIDA fue mayor en la época 90-95 y menor en la época 96-97, pero disminuyó de forma importante en el año 1997 con respecto a los años anteriores, como reflejan otros autores^{330,331,332,333,334}, lo que sugiere la efectividad de la terapia combinada que se comenzó a utilizar como tratamiento de inicio en 1996.

El principal evento definitorio de SIDA en nuestro centro fue la tuberculosis, seguida de la neumonía por *Pneumocystis carinii*. Con la introducción de la nueva definición de SIDA de los CDC en 1993 que incluía la tuberculosis pulmonar, la neumonía recurrente en el periodo de un año y el carcinoma invasivo de cuello uterino, se ha comunicado un aumento en los

casos de SIDA desde 1994^{247,432}. Teniendo en cuenta las clasificaciones vigentes en cada momento, hasta el año 1993 el principal evento definitorio de SIDA en nuestro centro fue la PCP y le siguió la toxoplasmosis cerebral. Tras la nueva clasificación de enfermedades definatorias de SIDA puesta en vigor en 1994, la primera enfermedad diagnóstica de SIDA fue la tuberculosis y la segunda la PCP. En nuestro hospital el número de casos de SIDA se ha incrementado en un 9,8% con la clasificación vigente desde 1994, a expensas de tuberculosis pulmonar y en segundo lugar de la neumonía recurrente. Los pacientes que presentaron tuberculosis como evento definitorio de SIDA tuvieron una mejor supervivencia, mientras que los pacientes que tuvieron toxoplasmosis y enfermedad por CMV mostraron una peor supervivencia. A 31 de Diciembre de 1997 el número de casos de SIDA registrado en la Comunidad de Canarias fue de 1220 casos, de los cuales el 17,4% (213 casos) fueron declarados por nuestro centro siendo el cuarto hospital con un mayor número de casos declarados de SIDA . La cuarta enfermedad definatoria de SIDA en Canarias (a 31 de Diciembre de 1997) fue el síndrome caquético asociado al VIH (8,3%) despues de la PCP, candidiasis esofágica y tuberculosis extrapulmonar²⁴. En nuestro centro, el síndrome caquético asociado al VIH sólo supuso el 1,9% de los eventos definatorios de SIDA , esto se debe a que hemos sido muy estrictos a la hora de aplicar los criterios de definición de este proceso y se ha excluído la caquexia relacionada con otras enfermedades; este puede ser un factor que quizás influya en que nuestro centro tenga menos casos declarados de SIDA que otros hospitales de la Comunidad.

Los pacientes con SIDA tuvieron peor supervivencia que los pacientes no diagnosticados de SIDA tanto al analizarlo de forma global como en cada una de las épocas. En nuestro estudio observamos que desarrollar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida es un factor de riesgo de progresión independiente que incrementa más de dos veces el riesgo de fallecer. Los pacientes con SIDA, como es lógico, iniciaron el seguimiento con un menor

recuento de CD4 que los pacientes que no llegaron a cumplir criterios de SIDA, tenían una mayor edad que los pacientes que no cumplieron criterios de SIDA, la pérdida de CD4 de los pacientes que llegaron a cumplir criterios de SIDA fue mayor que la de los pacientes sin SIDA y además la carga viral de los pacientes que cumplieron criterios de SIDA fue mayor que la de los pacientes que no cumplieron criterios de SIDA; todos estos factores influyen en la mayor progresión de los pacientes que llegaron a cumplir criterios de SIDA. No encontramos diferencias en la supervivencia tras el diagnóstico de SIDA entre los distintos grupos de actividad de riesgo, en las diferentes épocas, ni entre hombres y mujeres. La supervivencia tras el diagnóstico de SIDA de los pacientes que iniciaron el tratamiento con HAART o que recibieron HAART a lo largo de la evolución fue mayor que la de los que recibieron otras modalidades de tratamiento, estando todos los pacientes vivos en el momento de cerrar el estudio. En la era preHAART la supervivencia tras el diagnóstico de SIDA no solía superar el 15-30% a los 3 años⁴³³; actualmente, en la era del HAART no está bien establecida la supervivencia tras el diagnóstico del SIDA pero es mucho mayor^{434,435,436}.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

En nuestro estudio observamos que entre los años 1987 y 1992 todos nuestros pacientes comenzaron el tratamiento con un sólo fármaco, principalmente con zidovudina; a partir del año 1993 cada vez más pacientes reciben tratamiento con biterapia (2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o NRTI) generalmente de forma secuencial (se inicia tratamiento con un fármaco al que se añade un segundo al aparecer deterioro clínico y/o inmunológico). En 1996 comienza a utilizarse de forma generalizada la terapia combinada de inicio con 2 NRTI administrados simultáneamente. A finales de 1996 comenzamos a utilizar el tratamiento combinado de alta

eficacia con inhibidores de las proteasas y así en el año 1997 el 66.1% de los pacientes que iniciaron el tratamiento lo hicieron con combinaciones de alta eficacia. A partir del año 1997 comenzamos a tratar pacientes con criterios virológicos y no sólo inmunológicos o clínicos. Debido a esto, a partir de esta fecha los pacientes que iniciaron tratamiento estaban menos inmunosuprimidos que los pacientes que comenzaron el tratamiento en las épocas anteriores; de hecho el 72,4% de los pacientes que iniciaron el tratamiento en esta época tenía más de 500 CD4. Estos cambios en las modalidades de tratamiento reflejan la gran evolución en el tratamiento antirretroviral a lo largo de los años.

Encontramos una clara diferencia en el número de casos de SIDA en relación con las distintas modalidades de tratamiento: sólo un 22,7% de los pacientes que llegaron a recibir tratamiento de alta eficacia cumplieron criterios de SIDA, porcentaje significativamente inferior al resto de las modalidades de tratamiento; además los pacientes que llegaron a recibir terapia combinada y de alta eficacia tuvieron un tiempo libre de SIDA superior al de los que recibieron monoterapia o no llegaron a recibir tratamiento antirretroviral, aunque no se puede excluir que los pacientes que después de recibir otras modalidades de tratamiento llegaron a recibir HAART hayan sido progresadores más lentos que otros pacientes, por lo que han sobrevivido hasta la última época sin desarrollar criterios de SIDA. Sólo un 14,3% de los pacientes que iniciaron el tratamiento con terapia de alta eficacia desarrolló criterios de SIDA, cifra significativamente inferior a la de los que iniciaron el tratamiento con otras modalidades, aunque esto podría estar justificado por el escaso tiempo de seguimiento de estos pacientes en este estudio (sólo un año). Por otro lado, había diferencias en el grado de inmunosupresión con el que iniciaron el seguimiento el grupo de pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral de alta eficacia y los que no lo recibieron: la mayoría (73,7%) de los pacientes que llegaron a recibir tratamiento de alta eficacia iniciaron el seguimiento con más de 200 CD4, porcentaje significativamente superior al de

las otras modalidades de tratamiento, que refleja el cambio de criterios para el inicio del tratamiento en la era HAART basado fundamentalmente en criterios virológicos, lo que podría influir en una menor evolución a SIDA y el menor número de fallecimientos (ningún paciente que ha recibido HAART había fallecido en el momento de cerrar el estudio) y, por tanto, el menor número de ingresos de los pacientes que recibieron terapia de alta eficacia. Un 15,4% de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 85-89 y un 25,7% de los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 llegaron a sobrevivir hasta la época 96-97 y recibieron terapia de alta eficacia; esto datos pueden reflejar el porcentaje de pacientes progresadores lentos en cada una de las épocas.

El tipo de tratamiento influyó sobre la velocidad con que se produjo el deterioro inmunológico: los pacientes que no llegaron a tomar tratamiento antirretroviral iniciaron el seguimiento con un recuento medio de CD4 más alto que el resto de las modalidades de tratamiento pero la pérdida de CD4 fue más intensa; los que sólo llegaron a recibir monoterapia tenían un recuento inicial de CD4 inferior al resto de las modalidades y tuvieron una pérdida de CD4 progresiva, mientras que los pacientes que recibieron terapia combinada y de alta eficacia comenzaron el seguimiento con una cifra de CD4 más alta que los pacientes que recibieron monoterapia y más baja que el resto de las modalidades, pero el recuento se mantuvo estable a lo largo del seguimiento. Además el tipo de tratamiento influyó en la carga viral y por tanto en la velocidad de progresión, ya que los pacientes que estaban recibiendo terapia de alta eficacia en el momento de realizar la primera carga viral tenían una viremia significativamente inferior a la de los pacientes que recibían otras modalidades de tratamiento.

El porcentaje de pacientes que no recibieron tratamiento antirretroviral fue disminuyendo a lo largo de la evolución. Esto se debe a que en las dos primeras épocas las opciones de tratamiento no ofrecían a los pacientes con infección VIH una perspectivas alentadoras, además el mayor porcentaje de

pacientes sin tratamiento antirretroviral se encuentra en el grupo de UDVP; en las dos primeras épocas el porcentaje de pacientes UDVP era superior al de la última época y, como ya hemos comentado, este grupo generalmente acude a los controles por otras enfermedades relacionadas con la drogadicción y suelen retrasar el inicio del tratamiento antirretroviral. En la última época, la respuesta que las combinaciones de tratamiento producen retrasando la progresión a SIDA y la aparición de enfermedades relacionadas, probablemente motiva más a los pacientes a recibir tratamiento antirretroviral y además en esta época se redujo el porcentaje de pacientes UDVP con infección VIH.

No observamos diferencias en el tipo de tratamiento que llegaron a recibir los pacientes de los distintos grupos de actividad de riesgo que iniciaron el seguimiento en la época 85-89. Entre los que iniciaron el seguimiento en la época 90-95 y 96-97, los homosexuales y los heterosexuales fueron los grupos que más llegaron a recibir terapia de alta eficacia ya que en estas épocas el porcentaje de estos grupos ha ido aumentando mientras que la infección VIH entre los UDVP ha disminuido, como ya hemos comentado; también la mayoría de los pacientes que iniciaron tratamiento con HAART eran homosexuales y heterosexuales, ya que en la última época predomina el porcentaje de pacientes pertenecientes a estos grupos frente a los UDVP. En nuestro centro no se modifica la estrategia de tratamiento en función de la actividad de riesgo, el único requisito imprescindible para dar tratamiento a los UDVP es que no estén en activo en el consumo de drogas o estén en programa de mantenimiento con metadona, ya que los UDVP en activo, por su estilo de vida, acuden menos a los controles y tienen una menor adherencia al tratamiento.

Al analizar la supervivencia según la modalidad de tratamiento recibido encontramos que los pacientes que llegaron a recibir terapia combinada y de alta eficacia tuvieron una mayor supervivencia global que la de las otras modalidades de tratamiento y más del 50% estaban vivos en el momento de cerrar el estudio. Como ya hemos comentado al hablar de la evolución hacia

SIDA según la modalidad de tratamiento, los grupos de pacientes que iniciaban cada modalidad de tratamiento no eran comparables, ya que los pacientes que iniciaban tratamiento con HAART iniciaron el seguimiento menos inmunosuprimidos que los que recibieron otras modalidades de tratamiento y desarrollaron SIDA en un menor porcentaje. Para intentar obviar este sesgo hemos analizado la supervivencia según el recuento inicial de CD4 (<200 células y >200 células) y tras el diagnóstico de SIDA. Los que iniciaron el seguimiento con un recuento de CD4 mayor de 200 células y recibieron terapia combinada y de alta eficacia tuvieron una mayor supervivencia que los que iniciaban el tratamiento con el resto de modalidades (estaban todos vivos en el momento de cerrar el estudio). Asimismo, en los pacientes con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células, los que llegaron a recibir HAART mostraron una mejor supervivencia y estaban todos vivos en el momento de cerrar el estudio. Los pacientes que llegaron a recibir terapia de alta eficacia tuvieron una mejor supervivencia tras el diagnóstico de SIDA que los que recibieron otras modalidades de tratamiento. Estos resultados podrían deberse a que los pacientes que comenzaron el seguimiento en las épocas anteriores y llegaron a recibir terapia combinada y/o HAART, han llegado a sobrevivir hasta la época 96-97 quizás porque formaban parte de los denominados progresadores lentos (LTNP). Sin embargo, si analizamos la supervivencia según la modalidad con la que iniciaron el tratamiento antirretroviral observamos que los pacientes que iniciaron el tratamiento con HAART tuvieron una mejor supervivencia global, tras el diagnóstico de SIDA e independientemente del grado de inmunosupresión inicial. Estos resultados eliminan el sesgo que los progresadores lentos pudieran introducir en los resultados del HAART, y lo que confirma la buena evolución que presentan los pacientes que reciben terapia de alta eficacia.

Los pacientes que presentaron peor supervivencia fueron los que sólo llegaron a recibir monoterapia (incluso peor que los que no recibieron

tratamiento antirretroviral); esto se debe no sólo al hecho de recibir un tratamiento menos activo, sino a que además este grupo inició el seguimiento con un mayor grado de inmunosupresión que los pacientes que recibieron el resto de modalidades de tratamiento. Además en la primera época, cuando se usaba monoterapia, no se utilizaba fármacos para la prevención de infecciones oportunistas, con lo cual era más probable el desarrollo de infecciones que limitaban la supervivencia.

Paralelamente a todos los cambios descritos, observamos que los gastos económicos en antirretrovirales comienzan a incrementarse a partir del año 1994 desde 17 a 54 millones en 1996 y en el año 1997 el gasto anual de antirretrovirales fue aproximadamente de 172 millones de pesetas, coincidiendo con la generalización del uso de combinaciones de fármacos con inhibidores de proteasas y como describen otros autores^{343,437}. En nuestro estudio no analizamos el probable ahorro económico que supuso la disminución del número de ingresos, la menor incidencia de enfermedades asociadas al VIH y la probable reducción de años de vida potenciales perdidos por nuestros pacientes.

OTROS FACTORES PRONOSTICOS.

Como ya ha sido demostrado en otras series¹⁹¹⁻²⁰⁰, en nuestro estudio también mostraron valor pronóstico, influyendo negativamente en la supervivencia, una cifra inicial de velocidad de sedimentación globular superior a 30 mm/hora, una cifra de hemoglobina menor de 12 g/dl, un recuento de linfocitos totales inferior a 1000 células, un recuento de leucocitos totales menor de 4000/mm, una cifra de colesterol inferior a 200 mg/dl, una cifra de

albúmina menor de 3 g/dl y una cifra de LDH mayor de 400 U/l. A diferencia de otros autores^{196,197}, en este estudio no tenían valor pronóstico las cifras iniciales de triglicéridos. La cifra de hemoglobina, la VSG y los leucocitos totales conservaron su valor pronóstico, independientemente del grado de inmunosupresión con el que los pacientes iniciaron el seguimiento.

- En nuestro estudio, como ya hemos comentado, los factores con valor pronóstico independiente que indican protección fueron: pertenecer al grupo de actividad de riesgo de *usuarios de drogas por vía parenteral*, el uso de *terapia de alta eficacia* y desarrollar *tuberculosis* frente a otras enfermedades definatorias de SIDA.
- Los factores con valor pronóstico independiente que confieren mayor riesgo de fallecer y que ya hemos comentado a lo largo de la discusión, fueron, por orden de mayor a menor riesgo relativo: tener un recuento de *CD4 al inicio del seguimiento menor de 200 células/mm³*, desarrollar *enfermedad por CMV*, cumplir criterios de *SIDA*, recibir *monoterapia* y *no recibir ningún tratamiento antirretroviral*.

Todos estos resultados apoyan los datos ya reflejados en otros estudios sobre la eficacia de la terapia combinada con inhibidores de proteasas para disminuir la progresión de la infección VIH, la incidencia de enfermedades relacionadas y por tanto, el número de casos de SIDA, de ingresos, y de muertes asociados a la infección VIH.

Aunque en los últimos años se ha producido importantísimos avances en la lucha contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, todavía queda un largo camino por recorrer. El enfoque futuro del tratamiento de la infección VIH irá dirigido hacia la utilización de combinaciones de fármacos más potentes que permitan una posología más cómoda, sean capaces de

inducir una mayor inhibición de la replicación viral en todos los compartimentos corporales y presenten menos efectos secundarios que los actuales, ya que hoy en día no es posible erradicar el VIH en las personas infectadas. Por otra lado, probablemente sea necesario la administración de fármacos para la reconstitución del sistema inmune, no estando claro en el momento actual el grado de recuperación inmunológica al que puede llegar el organismo tras la inhibición de la replicación o la erradicación del VIH. Los escasos datos disponibles sugieren una recuperación parcial con amplias variaciones entre los pacientes, probablemente en relación a factores constitucionales, edad, función tímica y el deterioro previo del sistema inmunológico.

Por último, si recordamos que el 90% de los pacientes que están actualmente infectados en el mundo viven en países subdesarrollados donde no son aplicables las pautas profilácticas ni las intervenciones terapéuticas que se están llevando a cabo en los países industrializados, la esperanza actual para la humanidad en su lucha contra la infección VIH pasa irremediablemente por la obtención de una vacuna efectiva contra los distintos subtipos y variedades del virus que sea lo suficientemente barata y fácil de administrar para que pueda estar disponible a toda la población, lo que está lejos de conseguirse en la actualidad.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. A lo largo de los años de estudio se observa un incremento progresivo del número de pacientes asistidos en nuestro centro. Mientras que el número de pacientes controlados ambulatoriamente ha ido aumentando a lo largo de los años, se aprecia un descenso en el número de ingresos hospitalarios en la última época del estudio.

No encontramos variación en la procedencia de los pacientes atendidos en nuestro centro antes y después de la sectorización de la asistencia en nuestro centro en 1994.

2. Las características epidemiológicas de la población estudiada son similares a las del resto de España, predominando la infección VIH entre los usuarios a drogas por vía parenteral.

La infección VIH en el colectivo UDVP ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo pero se aprecia un aumento progresivo de la infección en los grupos de homosexuales y heterosexuales. La edad media de los pacientes con infección VIH que inician los controles en nuestro centro ha ido aumentando a lo largo del tiempo.

3. Los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral que asisten a nuestro centro tienen una menor edad, están menos inmunosuprimidos, tardan más en iniciar los controles a partir del diagnóstico de infección

VIH y realizan un peor seguimiento ambulatorio que el resto de los grupos.

La supervivencia de los usuarios de drogas por vía parenteral fue superior a la del resto de los pacientes, independientemente de la época estudiada y el grado de inmunosupresión con el que iniciaron el seguimiento. No encontramos diferencias en la supervivencia tras el diagnóstico de SIDA entre los distintos grupos de actividad de riesgo.

4. Un 42,8% de los pacientes cumplió criterios de SIDA (CDC 1993) con una mortalidad global del 55,6%. La incidencia de SIDA se incrementó progresivamente hasta el año 1996, disminuyendo en 1997. Tras el diagnóstico de SIDA un 50% de los pacientes fallecieron a los 2 años del seguimiento, sin que se observaran diferencias en la supervivencia entre los distintos grupos de actividad de riesgo ni entre las épocas estudiadas, pero sí en relación a la enfermedad definitoria de SIDA y al tratamiento antirretroviral.

5. La tuberculosis fue la enfermedad definitoria de SIDA más frecuente en nuestra serie (29,4%) seguida de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (25,7%) y de la toxoplasmosis cerebral (7,1%).

La tuberculosis predominó en el colectivo de usuarios de drogas por vía parenteral. Los pacientes que tuvieron como evento definitorio de SIDA tuberculosis, mostraron mayor supervivencia que el resto de los pacientes con SIDA.

En los pacientes con un recuento inicial de CD4 menor de 200 células/mm³ y Mantoux negativo la frecuencia de enfermedad tuberculosa fue de 10,6%.

6. La supervivencia de los pacientes que iniciaron o llegaron a recibir tratamiento antirretroviral de alta eficacia fue significativamente mayor que la del resto de las modalidades terapéuticas, independientemente del grado de inmunosupresión o del diagnóstico de SIDA. Este dato probablemente justifica la mayor supervivencia de los pacientes que iniciaron el seguimiento en la época 96-97.
7. Los factores que en el análisis multivariante se relacionaron con una peor supervivencia fueron:
 - ◆ Un recuento de CD4 al inicio del seguimiento menor de 200 células.
 - ◆ Desarrollar enfermedad por CMV.
 - ◆ Recibir monoterapia y no recibir tratamiento antirretroviral.

Los factores que se relacionaron con una mejor supervivencia relativa fueron:

- ◆ Pertener al grupo de actividad de riesgo de usuarios de drogas por vía parenteral.
- ◆ El uso de tratamiento combinado de alta eficacia.
- ◆ Desarrollar tuberculosis frente a desarrollar otras enfermedades definitorias de SIDA.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

- 1 Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumoniae and mucosas candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med 1981; 305:1425-1431.
- 2 Barré-Sinoussi, Cherman JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 225:63-66.
- 3 Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV III) from patients with AIDS and preAIDS. Science 1984; 225:497-500.
- 4 Fondo de investigaciones sanitarias. Instituto Nacional de la Salud. Información terapéutica de la Seguridad Social 1986; 10 (1).
- 5 Hirsch VM, Olmsted RD, Murphey-Corb M, et al. An African primate lentivirus (SIVsm) clearly related to HIV-2. Nature 1989; 339:389-92.
- 6 Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan Troglodytes Troglodytes. Nature 1999; 397: 436-441.
- 7 Carrasco L. El virus del SIDA, un desafío pendiente. Madrid: Editorial Hélice; 1996.
- 8 Tor J, Muga R. Mecanismos de transmisión del VIH y su prevención. In: JM Gatell. Guía Práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 5 ed. Barcelona: Masson, S.A; 1998.p 74-83.
- 9 Petersen LR, Simonds RJ, Koistinen J. HIV transmission through blood, tissues and organs. AIDS 1993; 7 (suppl 1):599-610.
- 10 CDC. Semen banking, organ and tissue transplantation, and HIV antibody testing. MMWR 1988; 37:57-58,63.
- 11 Darrow WW, Echenberg DF, Jaffe HW, et al. Risk factors for human immunodeficiency virus (HIV) infections in homosexual men. Am J Public Health 1987; 77:479-483.
- 12 Winkelstein W, Lyman DM, Padian N, et al. Sexual practices and risk of infection by the human immunodeficiency virus. The San Francisco Men's Health Study. JAMA 1987; 257:321-325.
- 13 Berkelman RI, Heyward WL, Stehr-Gree JK, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1989; 86:761-770.
- 14 Keenlyside RA, Johnson AM, Mabey DCW. The epidemiology of HIV infection and AIDS in women. AIDS 1993; 7(suppl 1):583-590.
- 15 Newell M, Peckham C. Risk factors for vertical transmission of HIV-1 and early markers of HIV-1 infection in children. AIDS 1993; 7(suppl1):591-597.
- 16 European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. Lancet 1992; 339:1007-1012.
- 17 Ziegler JB. Breast feeding and HIV. Lancet 1993; 342:1437-38.
- 18 Connor EM, Sperling RS, Gelberg R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 331:1173-80.
- 19 Fdez Sierra MA, Gómez Olmedo M. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la población española (II). Metaanálisis de las

tendencias temporales y geográficas. *Med Clin (Barc)* 1990; 95:366-371.

²⁰ UNAIDS, WHO working Group on Global HIV/AIDS and STD Surveillance. Report on the global HIV/AIDS epidemic. Genève, UNAIDS, WHO, diciembre 1997.

²¹ European Center for de Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS Surveillance in Europe. Quarteely Report nº 55, 30 Septiembre de 1997.

²² HIV/AIDS Surveillance in Europa.1997; nº56 (December).

²³ Recommendations of the US Public Health Service task force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR* 1994; 43 (RR-11):1-17.

²⁴ Boletín Epidemiológico sobre SIDA. Servicio Canario de Salud.1998; (marzo) nº13.

²⁵ Alcamí J. Importancia del descubrimiento de los correceptores del VIH. In: González García J, Moreno S, Rubio R editors. *Infección por VIH 1998*: Madrid; 1998:39-67.

²⁶ Bartz SR, Hohenwalter E, Hu MK. Inhibition of human immunodeficiency virus replication by nonimmunosuppressive analogs of cyclosporin A. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:5381-5385.

²⁷ Lusso P, De María A, Mainati M, et al. Induction of CD4 and susceptibility to HIV-1 infection in human CD8 +T Lymphocytes by human herpesvirus 6. *Nature* 1991; 349:553.

²⁸ Nájera R, Nájera I, de Andrés R, et al. *Epidemiología molecular del VIH*. Madrid, SEISIDA 1995; 6:1-8.

²⁹ Ho D, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4

lymphocytes in HIV infections. *Nature* 1995; 373:123-126.

³⁰ Wei X, Ghosh SK, Taylor Me, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117-122.

³¹ Mohri H, Shingh MK, Ching WTW, et al. Quantitation of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 in the blood of treated and untreated patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:25-29.

³² Nájera I, Richman DD, Olivares I, et al. Natural ocurrence of drug resistance mutations in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 isolates. *AIDS Res Hum Retrov* 1994; 10:1475-1484.

³³ Nájera I, Holguín A, Quiñones-Mateu M, et al. The pol gene quasispecies of human immunodeficiency virus. Mutations associated with drug resistance in virus from patients undergoing no drug therapy. *J Virol* 1995; 69:23-32.

³⁴ Ho DD, Mougdil T, Alam M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N England J Med* 1989; 321:1621-1625.

³⁵ Piatak M Jr, Saag MS, Yang LC, et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993; 259:1749-1754.

³⁶ Poli G, Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1993; 17:S224-S229.

³⁷ Cao Y, Qin L, Zhang L. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995; 332:201-208

- ³⁸ Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, et al. Studies in subjects with long term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332:209-217.
- ³⁹ Galai N, Vlahov D, Margolick JB et al. Changes in markers of disease progression in HIV-1 seroconverters: a comparison between cohorts of injecting drug users and homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 8:66-74
- ⁴⁰ Hogervost E, Jurriens S, Wolf F, et al. Predictors for non and slow progression in human immunodeficiency virus type 1 infection: Low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p24-specific but not. *J Infect Dis* 1995; 171:811-821.
- ⁴¹ Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122:573-579.
- ⁴² Dorucci M, Rezza G, Vlahov D, et al. Clinical characteristics and prognostic value of acute retroviral syndrome among injecting drug users. *AIDS* 1995; 9:597-604.
- ⁴³ Ho DD. Viral counts count in HIV infection. *Science* 1996; 272:1124-5
- ⁴⁴ Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life span and viral generation time. *Science* 1996; 271:1582-1586.
- ⁴⁵ Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, et al. Age, thymopoiesis, and CD4+T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *N Engl J Med* 1995; 332:143-9.
- ⁴⁶ Coffin JM, HIV population dynamics in vivo. Implications for genetics variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267:483-9.
- ⁴⁷ Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167-69.
- ⁴⁸ Hoover DR, Rinaldo C, He Y, et al. Long term survival without clinical AIDS after CD4 cell counts fall below $200 \times 10^6/l$. *AIDS* 1995; 9:145-52.
- ⁴⁹ Apolonio EG, Hoover DR, He Y, et al. Prognostic factors in human immunodeficiency virus- positive patients with a CD4 lymphocyte count $<50/\mu l$. *J Infect Dis* 1995; 171:829-36.
- ⁵⁰ Buiria E, Gatell JM, Miró JM, et al. Influence of treatment with zidovudine (ZDV) on the long term survival of AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 737-742.
- ⁵¹ Debra L, Janson MS, Chu S, et al. Distribution of CD4+ T Lymphocytes at diagnosis of Acquired Immunodeficiency Syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. *Arch Intern Med* 1995; 155:1537.
- ⁵² Hughes MD, Stein D, Gundacker H, et al. Within-subject variation in CD4 lymphocyte count in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: implications for patient monitoring. *J Infect. Dis* 1994; 169:28-36.
- ⁵³ Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Cuantificación de la carga vírica en la asistencia de los pacientes con infección por VIH. Enero, 1997.
- ⁵⁴ Schockmel GA, Sabine Y, Perrin L. Detection of low RNA levels in plasma. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14:179-183.
- ⁵⁵ Fischl Ma, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, et al. The AZT Collaborative Working Group. The efficacy of

azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:185-191.

⁵⁶ Volberding PA, Lagakos SW, Koch MW, et al. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4 positive cells per cubic millimetre, *N Engl J Med* 1990; 322:942-49.

⁵⁷ Cooper DA, Gatell JM, Kroon S, et al for the European-Australian Collaborative Group. Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count greater than 400 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1993; 329:297-303.

⁵⁸ Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al for the AIDS Clinical Trials Group. The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection: prolonged evaluation of Protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group. *Journal of the American Medical Association* 1994; 272:437-422.

⁵⁹ Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. The AIDS Clinical Trials Group. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1990; 323:1009-1014.

⁶⁰ Fischl MA, Richman DD, Causey DM, et al: The AZT Collaborative Group. Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex. *Journal of the American Medical Association* 1989; 262:2405-10.

⁶¹ Portegies P, de Gans J, Lange JM, et al. Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. *British Medical Journal* 1989; 299:819-821.

⁶² Gray F, Belec L, Keohane C, et al. Zidovudine therapy and HIV encephalitis: a 10 year neuropathological survey. *AIDS* 1994; 8:489-93.

⁶³ Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994; 343:871-881.

⁶⁴ Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989; 243:1731-1734.

⁶⁵ Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, et al. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS Treatment. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 326:437-443.

⁶⁶ Dolin R, Amato DA, Fischl MA, et al. The AIDS Clinical Trials Group. Zidovudine compared with didanosine in patients with advanced HIV type 1 infection and little or no previous experience with zidovudine. *Archives of Internal Medicine* 1995; 155:961-974.

⁶⁷ Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1992; 327:581-7.

⁶⁸ Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-1 infected adults, with CD4 cell counts from 200-500/mm³. *N Engl J Med* 1996; 335:1081-90.

⁶⁹ Delta Coordinating Committee. Delta: a randomised, double blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine

alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; 348:283-291.

⁷⁰ Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200CD4 cells/mm³. *N Engl J Med* 1996; 335:1099-1106.

⁷¹ Englund JA, Baker CJ, Raskinno C, et al. Zidovudine, didanosine, or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. *N Engl J Med* 1997; 336:1704-1712.

⁷² Mueller BU, Butler KM, Stocker VL, et al. Clinical and pharmacokinetic evaluation of long term therapy with didanosine in children with HIV infection: *Pediatrics* 1994; 94: 724-731.

⁷³ Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of human immunodeficiency virus type-1 replication. *Science* 1994; 266:801-805.

⁷⁴ Montaner JSG, Zala C, Conway B, et al. A pilot study of hydroxyurea among patients with advanced human immunodeficiency virus disease receiving chronic didanosine therapy-Canadian HIV trials Network Protocol 088. *J Infect Dis* 1997; 175:801-806.

⁷⁵ Gao WY, Shirasaka T, Johns DG, et al. Differential phosphorylation of azidothymidine, dideoxycytidine, and dideoxyinosine in resting and activated peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Clinical Investigation* 1993; 91:2326-2333.

⁷⁶ Hartman NR, Yarchoan R, Pluda JM, et al. Pharmacokinetics of 2'3'-dideoxyadenosine in patients and 2'3'-dideoxyinosine in patients with severe immunodeficiency virus infection. *Clinical*

Pharmacological Therapy 1990; 47:647-654.

⁷⁷ Pike IM, Nicaise C. The didanosine expanded access program: safety analysis. *Clin Infect Dis* 1993; 16(Suppl 1):S63-S68

⁷⁸ Schinazi R, Larder BA, Mellors JW. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. *International Antiviral News* 1996; 4:95-107.

⁷⁹ Yarchoan R, Perno CF, Thomas RV, et al: Phase I studies of 2,3 dideoxycytidine in severe human immunodeficiency virus infection as a single agent and alternating with zidovudine. *Lancet* 1988; 1:76-81.

⁸⁰ Meng TTC, Fischl MA, Boota AM, et al. Combination therapy with zidovudine and dideoxycytidine in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. A phase I/II study *Ann Intern Med* 1992; 116:13-20.

⁸¹ Merigan TC, Skowron G. Safety and tolerance of dideoxycytidine a single agent. Results of early-phase studies in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or advanced AIDS-related complex. Study Group of the AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Am J Med* 1990; 88:11S-15S.

⁸² Van Leewen R, Katlama C, Kitchen V, et al. Evaluation of safety and efficacy of lamivudine in patients with asymptomatic or mildly symptomatic human immunodeficiency virus infection: a Phase I/II study. *J Infect Dis*, 1995; 171:1166-1171.

⁸³ Pluda JM, Cooley TP, Montaner JSG, et al. A phase I/II study of lamivudine in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995; 171:1438-1447.

⁸⁴ Lewis LL, Venzon D, Church J, et al. Lamivudine in children with human

immunodeficiency virus infection: a phase I/II study. *J Infect Dis* 1996; 174:16-25

⁸⁵ Tisdale M, Kemp SD, Parry NR, et al. Rapid in vitro selection of human immunodeficiency virus type-1 resistant to 3 thiacytidine inhibitors due to mutation in the YMDD region of reverse transcriptase. *Proceeding of the National Academy of Science USA* 1993; 90:5653-5656.

⁸⁶ Boucher CAB, Cammack N, Scipper P, et al. High level resistance to (-)-enantiomeric 2-deoxy-3-thiacytidine in vitro is due to one amino acid substitution in the catalytic site of human immunodeficiency virus type-1 reverse transcriptase. *Antimicrob agents Ch* 1993; 37:2231-2234.

⁸⁷ Kuritzkes DR, Quinn JB, Benoit SL, et al. Drug resistant and virologic response in NUCA 3001, a randomised trial of lamivudine versus zidovudine versus zidovudine plus lamivudine in previously untreated patients. *AIDS* 1996; 10:975-981.

⁸⁸ Eron JJ, Beniot SL, Jemsek KJ, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *North American HIV Working Party. N Engl J Med* 1995; 33:1662-1669.

⁸⁹ Bartlett JA, Beniot SL, Johnson VA, et al. Lamivudine plus zidovudine compared with zalcitabine plus zidovudine in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine* 1996; 125:161-172.

⁹⁰ Katlama C, Ingrad D, Loveday C, et al. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naive patients. *JAMA* 1996; 276:118-125.

⁹¹ Staszewsky S, Loveday C, Picazo JJ, et al. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine experienced patients—a

randomised controlled comparison with zidovudine monotherapy. *Journal of the American Medical Association* 1996; 276:11-117.

⁹² CAESAR Coordinating Committee. Randomised trial of lamivudine or lamivudine plus zidovudine to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet* 1997; 349:1413-1421.

⁹³ Fong IW. Safety profile of lamivudine in patients with advanced HIV infection. 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Washington, DC, USA, 28 January-3 February 1996; Abstract 77 134.

⁹⁴ Spruance SL, Pavia AT, Mellors JW, et al: clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in a HIV-infected, zidovudine -experienced patients— a randomised, double blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:355-363.

⁹⁵ Kitchen VS, Skinner C, Ariyoshi K, et al. Safety and activity of saquinavir in HIV infection. *Lancet* 1995; 345:952-955.

⁹⁶ Schapiro JM, Winters MA, Stewart F, et al. The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4+T-cell counts in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 1996; 124:1039-1050.

⁹⁷ Race E, Sheldon JG, Kaye S, et al. Mutations associated with reduced sensitivity to saquinavir occur in a minority of patients treated in combination with ddC: results from a Phase III clinical trial (NV14256). 4th conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, USA, 22-26 January 1997. Abstract 600.

⁹⁸ Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with

saquinavir, zidovudine and zalcitabine. *N Engl J Med* 1996; 334:1011-1017.

⁹⁹ Williams PEO, Muirhead GJ, Madigan MJ, et al. Disposition and bioavailability of the HIV protease inhibitor, RO 31-8959, after single doses in healthy volunteers. *Brit J Clin Pharmacol* 1992; 34:1554P-1556P.

¹⁰⁰ Molla A, Korneyeva M, Chernyavsky T, et al. Characterization of HIV-1 protease mutations, compliance and drug concentrations in patients who have an HIV RNA rebound on ritonavir-saquinavir. International workshop on HIV Drug Resistance, treatment Strategies and Eradication, St Petersburg, Florida, USA, 25-28 June 1997. Abstract 83.

¹⁰¹ Gervasoni C, Ridolfo A, Trifiro G, et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13:465-471.

¹⁰² Markowitz M, Cao Y, Vesonen M, et al. Intensive virological assessment of aggressively treated subjects with recent and chronic HIV infection. International Workshop on HIV Drug Resistance, Treatment Strategies and Eradication, St Petersburg, Florida, USA, 25-28 June 1997, Abstract 126.

¹⁰³ Hoen B, Harzic M, Fleury HF, et al. Trial of zidovudine, lamivudine and ritonavir combination in patients with symptomatic primary HIV-1 infection: preliminary results. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, USA, 22-26 January 1997. Abstract 232.

¹⁰⁴ Saimot AG, Landman R, Damond F, et al. Ritonavir, Stavudine, Didanosine as a triple treatment in antiretroviral-naive patients. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, USA, 22-26 January 1997. Abstract 246.

¹⁰⁵ Henry K, Worley J, Sullivan C, et al. Documented improvement in late stage manifestations of AIDS after starting ritonavir in combination with two reverse transcriptase inhibitors. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, USA, 22-26 January 1997. Abstract 356.

¹⁰⁶ Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Kravcik S, et al. The Advanced HIV Ritonavir study Group and Leonard J. Prolongation of life and prevention of AIDS complications in advanced HIV immunodeficiency with ritonavir: update. XI International Conference on AIDS Vancouver, Canada, July 7-12 1996. Abstract Mo.B.411.

¹⁰⁷ Markowitz M, Saag M, Powderly WG, et al. A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995; 333:1534-39.

¹⁰⁸ Danner SA, Carr A, Leonard JM. A short term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995; 333:1528-1533.

¹⁰⁹ Kempf D, Marsh K, Denissen J, et al. Co administration with ritonavir enhances the plasma levels of HIV protease inhibitors by inhibition of cytochrome P450. 3th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, USA, 28 January-1 February 1996. Abstract 143.

¹¹⁰ Kempf DJ, Marsh KC, Kumar J, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997; 41:654-660.

¹¹¹ Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior

antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337:734-739.

¹¹² Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al for the AIDS Clinical Trial Group 320 study Team. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cells counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337:725-733.

¹¹³ Mellors J, Steigbigel R, Gulick R, et al. Antiretroviral activity of the oral proteasa inhibitor, MK-639 in p24 antigenemic, HIV infected patients with $<500\text{CD4}/\text{mm}^3$. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, USA, 17-30 September 1995. Abstract I 172.

¹¹⁴ Daudon M, Estépa L, ViardJP, et al. Urinary stones in HIV-1 patients treated with indinavir. *Lancet* 1997; 349:1294-1295.

¹¹⁵ Dieleman J, Gyssens I, Van der Ende M, et al. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999; 13:473-478.

¹¹⁶ Robertson M, Nessly M, Aversa D, et al. Changes in serum cholesterol and triglyceride levels in patients treated with indinavir or NRTIs. 6th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 31 January-4 February 1999. Abstract 648.

¹¹⁷ Moyle G, Youle M, Chapman S, et al. Phase I/II dose escalating study of the novel protease inhibitor AG1343. 5th European Conference on Clinical aspects and Treatment of HIV infection. Copenhagen, Denmark, 26-29 September 1995. Abstract 42.

¹¹⁸ Powderly W, Sension M, Conant M, et al. The efficacy of Viracept in pivotal Phase II/III double blind randomised controlled trials as monotherapy and in combination

with stavudine or AZT/3TC. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, USA, 22-26 January 1997. Abstract 370.

¹¹⁹ Schooley R (editorial). Recent developments in antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 1997;2 (Supp 1):16.

¹²⁰ Havlir D, Cheeseman SH, McLaughlin M, et al. High dose nevirapine in previously untreated human immunodeficiency virus type-1 infected persons does not result in sustained supression of viral replication. *J Infect Dis* 1995; 171:537-545.

¹²¹ Carr A, Vella S, De Jong MD. A controlled trial of nevirapine plus zidovudine versus zidovudine alone in p24 antigenaemic HIV-infected patients. *AIDS* 1996; 10:635-641.

¹²² Conway B, Montaner JSG, Cooper D, et al. The INCAS Study Group. Randomized, double-blind one year study of the immunologic and virologic effects of nevirapine, didanosine and zidovudine combinations among antiretroviral naive, AIDS free patients with CD4 20-600. *AIDS* 1996; 10 (suppl2):S15.

¹²³ Davey RT, Chaitt DG, Reed GF, et al. Randomised controlled phase I/II trial of combination therapy with delavirdine and conventional nucleosides in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996; 40:1657-1664.

¹²⁴ Morales Ramírez J, Tashima K, Hardy D, et al. Estudio en fase II, aleatorio, multicéntrico y diseño abierto para comparar la actividad antirretroviral y la tolerancia de efavirenz + indinavir vs efavirenz+zidovudina+lamivudina vs indinavir+zidovudina+lamivudina en la semana 36 (DMP 266-006). 38th Annual ICAAC, San Diego, 1998. Abstract I-103.

- ¹²⁵ Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. El tratamiento combinado con efavirenz junto a nelfinavir e inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa es seguro y virológicamente eficaz en niños. 38th Annual ICAAC, San Diego, 1998. Abstract LB-6.
- ¹²⁶ Charles C, Carpenter J, Fischl M, et al. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in 1996. Recommendations of an International Panel. *JAMA* 1996; 276:146-154.
- ¹²⁷ Antiretroviral therapy for therapy for HIV infected patients. *MMWR* 1998; 47RR-3:38-78.
- ¹²⁸ Public Health service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 1998; 47:RR-7.
- ¹²⁹ Public Health service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR* 1998; 47:RR-2.
- ¹³⁰ Hertogs K, Mellors J, Schel P, et al. Patterns of cross-resistance among protease inhibitors in over 500 clinical HIV-1 isolates. 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, febrero 2-5, 1998 (abstracts).
- ¹³¹ Connors M, Kovacs JA, Krevat S, et al. HIV infection induces changes in CD4+T-cell phenotype and depletions within the CD4+T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. *Nature Med* 1997; 3:533-540.
- ¹³² Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4⁺T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997; 278:1447-1450.
- ¹³³ Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997; 349:1443-1445.
- ¹³⁴ CDC. 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41:RR-17.
- ¹³⁵ CDC. Classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR* 1986; 35:334-339.
- ¹³⁶ CDC. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 36s: 3-16.
- ¹³⁷ Bartlett JG. 1998 Medical Management of HIV Infection. Department of Medicine. Johns Hopkins University School of Medicine Baltimore: Maryland; 1998.
- ¹³⁸ Augenbraun M, DeHovitz J, Feldman J, et al. Biological false-positive syphilis test results for women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Inf Dis* 1994; 19:1040-1044.
- ¹³⁹ Rompalo A, Cannon R, Quinn T, et al. Association of biologic false-positive reactions for syphilis with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992; 165:1124-1126.
- ¹⁴⁰ Malone J, Wallace M, Hendrick B, et al. Syphilis and Neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: evidence for frequent serologic relapse after therapy. *Am J Med* 1995; 99:55.
- ¹⁴¹ Haas JJ, Bolan G, Larse S, et al. Sensitivity of treponemal test for detecting prior treated syphilis during human immunodeficiency virus infection. *J Inf Dis* 1990; 162:862-866.

¹⁴² Marra C, Handsfield H, Kuller L, et al. Alterations in the course of experimental syphilis associated with concurrent simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992; 165: 1020-1025.

¹⁴³ Musher D, Hamill R, Baughn R, et al. Effect of human immunodeficiency virus infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990; 113:872-881.

¹⁴⁴ Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high risk populations. Recommendations of the advisory committee for elimination of tuberculosis. *MMWR* 1990; 39RR-8:1-7.

¹⁴⁵ Purified protein derivative (PPD)-tuberculin anergy and HIV infection: Guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991; 49 RR-5:27-33.

¹⁴⁶ Markowitz N, Hansen N, Wilcosky T, et al. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. *Ann Intern Med* 1993; 119:185-193.

¹⁴⁷ Monto Ho. Cytomegalovirus. In: Mandell, Douglas and Bennett's, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fourth Edition Churchill, Livingstone: NY; 1995:1351-1364.

¹⁴⁸ Quinnan GV, Masur H, Rook AH. Herpes virus infectious in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984; 254:72-77.

¹⁴⁹ Gerard J, Leport O, Flandre P et al. Cytomegalovirus (CMV) viremia and the CD4 Lymphocytes count as predictors of CMV disease in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997; 24:836-840.

¹⁵⁰ Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir for the prevention of

Cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334:1491-1497.

¹⁵¹ Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, et al. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV infected persons. *AIDS* 1991; 4:770-776.

¹⁵² Miró JM, Buirá E, Mallolas J, et al. Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasia en pacientes con infección por VIH. *Med Clin (Barc)* 1994; 102:566-570.

¹⁵³ Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et al. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: introduction. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (suppl1):S1-S11.

¹⁵⁴ Grant A, Djomand G, Smets P, et al. Profund immunosuppression across the spectrum of opportunistic disease among hospitalized HIV-infected adults in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 1997; 11:1357-1364.

¹⁵⁵ Kaplan JE, Masur H, Jaffe HW, et al. Reducing the impact of opportunistic infections in patients with HIV infection: new guidelines. *JAMA* 1995; 274:347-348.

¹⁵⁶ 1997 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1997; 127:922-946.

¹⁵⁷ Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L, et al. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA* 1988; 259:1185-1189.

¹⁵⁸ CDC. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with the human immunodeficiency virus. *MMWR* 1997; 46 (RR-12):1-46.

- ¹⁵⁹ Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277:112-115.
- ¹⁶⁰ Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1999; 353:201-3.
- ¹⁶¹ Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, et al. Lack of reactivation of cytomegalovirus retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177:1182-1187.
- ¹⁶² Vrabec TR, Baldassano VF, Whitcup SM. Discontinuation of maintenance therapy in patients with quiescent cytomegalovirus retinitis and elevated CD4+counts. *Ophthalmology* 1998; 105:1259-1264.
- ¹⁶³ Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998; 351:228-230.
- ¹⁶⁴ Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351:252-255.
- ¹⁶⁵ Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis* 1996; 173:321-329.
- ¹⁶⁶ Fischl M, Dickinson G, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA* 1988; 259:1185-1189.
- ¹⁶⁷ Hardy WD, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. *N Engl J Med* 1992; 327:1842-8.
- ¹⁶⁸ Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, et al. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med* 1996; 156:177-188.
- ¹⁶⁹ Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftink Schattenkerk JK, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. *N Engl J Med* 1992; 327:1836-41.
- ¹⁷⁰ Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995; 332:693-9.
- ¹⁷¹ Carr A, Penny R, Cooper DA, et al. Efficacy and safety of rechallenge with low-dose trimethoprim-sulphamethoxazole in previously hypersensitive HIV-infected patients. *AIDS* 1993; 7:65-71.
- ¹⁷² Beaman MH, Luft BJ, Remington JS, et al. Prophylaxis for toxoplasmosis in AIDS. *Ann Intern Med* 1992; 117:163-164.
- ¹⁷³ Lifson AR, Hessol NA, Rutherford GW. Progression and clinical outcome of infection due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1992; 14:966-972.
- ¹⁷⁴ Rezza G, Lazzarin A, Angarano G, et al. The natural history of HIV infection in intravenous drug users: risk of disease

progression in a cohort of seroconverters. *AIDS* 1989; 3:87-90.

¹⁷⁵ Moss AR, Bacchetti P, Natural history of HIV infection. *AIDS* 1989; 3:55-61.

¹⁷⁶ Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science* 1996; 271:324-328.

¹⁷⁷ Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. *Science* 1996; 273:1856-1862.

¹⁷⁸ Musey L, Hughes J, Schacker T, et al. Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997; 337:1267-1274.

¹⁷⁹ Smith MW, Dean M, Carrington M, et al. Contrasting genetic influence of *CCR2* and *CCR5* variants on HIV-1 infection and disease progression. *Science* 1997; 277:959-965.

¹⁸⁰ Winkler C, Modi W, Smith MW, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an *SDF-1* chemokine gene variant. *Science* 1998; 279:389-393.

¹⁸¹ Giorgi JV, Liu Z, Hultin LE, et al. Elevated levels of CD38+CD8+T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+T cell levels: results of 6 years of follow-up. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:904-912.

¹⁸² Wong MT, Dolan MJ, Kozlow E, et al. Patterns of virus burden and T cell phenotype are established early and are correlated with the rate of the disease progression in human immunodeficiency virus type 1-infected persons. *J Infect Dis* 1996; 173:877-887.

¹⁸³ Piatak M, Saag MS, Yang LC, et al. High levels of HIV in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993; 259:1749-1754.

¹⁸⁴ Kirchoff F, Greenough TC, Brettler DB, et al. Absence of intact *nef* sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995; 332:228-232.

¹⁸⁵ Koot M, Keet IPM, Vos AHV, et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4+cell deletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med* 1993;118; 681-688.

¹⁸⁶ Tindall B, Cooper A. Primary HIV infection: host response and intervention strategies. *AIDS* 1991; 5:1-14.

¹⁸⁷ Ho D. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995; 333:450-451.

¹⁸⁸ Saag M. Natural History of HIV-disease. En Broder S, Merigan TC, Bolognesi D (eds): *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore, Williams and Wilkins 1994; pags.45-53.

¹⁸⁹ Moss AR, Bacchetti P, Osmn D, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AR:three year follow-up of the San Francisco General Hospital Cohort. *Br Med J* 1988; 296:745-750.

¹⁹⁰ Morfeldt Manson L, Bottiger B, Nilsson B, et al. Clinical signs and laboratory markers in predicting progression to AIDS in HIV-1 infected patients. *Scand J Infect Dis* 1991; 23:443-449.

¹⁹¹ Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus-infected persons: results from multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998; 91:301-308.

- ¹⁹² Moore R, Keruly J, Chaisson R, et al. Anemia and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 19:29-33.
- ¹⁹³ Post FA, Wood R, Maartens G. CD4 and total Lymphocyte counts as predictors of HIV disease progression. *QJM* 1996; 89:505-508.
- ¹⁹⁴ Van der Ryst E, Kotze M, Joubert G, et al. Correlation among total lymphocyte count , absolute CD4+count percentage in a group of HIV-1 infected South African patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19:238-244.
- ¹⁹⁵ Pérez de Oteyza C, Menendez Martínez MA, Muro García R, et al. Discriminative value for AIDS case of erythrocyte sedimentation rate, immunoglobulins IgA and IgM, and beta2microglobulin in combination with the CD4+lymphocyte count. *An Med Interna* 1998; 15:411-414.
- ¹⁹⁶ Gómez Sirvent JL, Alonso Socas MM, Santolaria Fernández F, et al. Prognostic value of triglyceride levels in early HIV infection. *AIDS* 1994; 8:1740-1741.
- ¹⁹⁷ González Clemente JM, Miró JM, Navarro MP, et al. High triglyceride levels as a predictor of mortality in AIDS patients (letter). *AIDS* 1993; 7:1022-1023.
- ¹⁹⁸ Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327:329-337.
- ¹⁹⁹ Fernandez Miranda C, Pulido F, Carrillo JL, et al. Lipoprotein alterations in patients with HIV infection: relation with cellular and humoral immune markers. *Clin Chim Acta* 1998; 274:63-70.
- ²⁰⁰ Neaton JD, Wentworth DN. Low serum cholesterol and risk death from AIDS. *AIDS* 1997; 11:929-930.
- ²⁰¹ Guenter P, Muurahainen N, Simons G, et al. Relationships among nutritional status, disease progression, and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1993; 10:1130-1138.
- ²⁰² Huang CM, Ruddel M, Elin RJ, et al. Enzyme abnormalities of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Chem* 1988; 34:2574-2576.
- ²⁰³ Miró JM, García F, Moreno A, et al. Control de los adultos y adolescentes infectados por el VIH. Carga viral. In: JM Gatell, Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 5ª edición. Barcelona: Masson SA; 1998. P.128-163.
- ²⁰⁴ Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J Infect Dis* 1992; 165:352-363.
- ²⁰⁵ Gross PA, Kaplan JE, Phair JP, et al. Indicators for assessment of compliance with quality standars for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human inmunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21(suppl 1): S138-S141.
- ²⁰⁶ Anónimo. Guidelines for the performance of CD4+Tcell determinations in persons with human inmunodeficiency virus infection. *MMWR* 1992; 41:1-19.
- ²⁰⁷ Malone JL, Oldfield EC, Wagner KF, et al. Abnormalities of morning serum cortisol levels and circadian rhythms of CD4+ lymphocytes count in human inmunodeficiency virus type-1-infected adult patients. *J Infect Dis* 1992; 165:185-186.
- ²⁰⁸ Mientjes GH, Ameijden EJ, Roos MT, et al. Large diurnal variation in CD4 cell count and T-cell function among drug users: implications for clinical practice and epidemiological studies. *AIDS* 1992; 6:1269-1272.

- ²⁰⁹ Royce RA, Winkelstein W. HIV infection cigarette smoking and CD4+T-Lymphocyte counts: preliminary results from the San Francisco Men ; Health Study. *AIDS* 1990; 4:327-333.
- ²¹⁰ Sax PE, Boswell SL, White Guthro M, et al. Potential clinical implications of interlaboratory variability in CD4+ T Lymphocyte counts of patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1121-1125.
- ²¹¹ Zurlo JJ, Wood L, Gaglione MM, et al. Effect of splenectomy on T Lymphocyte subsets in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 20:768-771.
- ²¹² Alfieri R, Chirianni A, Manciano T, et al. Serum beta 2-microglobulin levels and p24 antigen, lymphocyte depletion and disease progression in human immunodeficiency virus infection. *Int J Clin Lab Res* 1992; 22:48-51.
- ²¹³ Strathdee SA, O'Shaughnessy MV, Montaner JS, et al. A decade of research on the natural history of HIV infection: Part1. Markers. *Clin Invest Med* 1996; 19:111-120.
- ²¹⁴ Davey R, Lance HC. Laboratory methods in the diagnosis and prognostic staging of infection with HIV type-1. *Rev Infect Dis* 1990; 12:912-930.
- ²¹⁵ Polis MA, Masur H. Predicting the progression to AIDS. *Am J Med* 1990; 89:701-705.
- ²¹⁶ Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946-954.
- ²¹⁷ Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. *JAMA* 1997; 277:1962-1969.
- ²¹⁸ Vlahov D, Graham N, Hoover D, et al. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users: plasma viral load and CD4+cell counts. *JAMA* 1998; 279:35-40.
- ²¹⁹ O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, et al. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. *Ann Intern Med* 1997; 126:939-945.
- ²²⁰ Husman AMR, Koot M, Cornelissen M, et al. Association between CCR5 genotype and the clinical course of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 127:882-890.
- ²²¹ Giorgi JV, Liu Z, Hultin LE, et al. Elevated levels of CD38+CD8+T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+T cell levels:results of 6 years of follow-up. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:904-912.
- ²²² Saah AJ, Hoover DR, Peng Y, et al. Predictors for failure of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. *JAMA* 1995; 273:1197-202.
- ²²³ Luo K, Law M, Kaldor JM. The role of initial AIDS-defining illness in survival following AIDS. *AIDS* 1995; 9(1):57-63.
- ²²⁴ Macfot A, Youle M, Morcinek J et al. Survival after diagnosis of AIDS: a prospective observational study of 2625 patients. *BMJ* 1997; 314(7078):409-13.
- ²²⁵ Chaisson RE, Gallant JE, Keruly JC, et al. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. *AIDS* 1998; 12(1):29-33.
- ²²⁶ Luder E, Godfrey E, Godbold J, et al. Assessment of nutritional, clinical and immunologic status of HIV-infected, inner-city patients with multiple risk factors. *J Am Diet Assoc* 1995; 95:655-660.

- ²²⁷ Baum MK, Shor-Posner G, Lai S, et al. High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 15:370-374.
- ²²⁸ Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337:734-739.
- ²²⁹ Myers MW, Montaner JG, Incas Study Group. A randomized, double blinded comparative trial of the effects of zidovudine, didanosine, and nevirapine combinations in antiviral naive, AIDS free, HIV infected patients with CD4 counts 200-600/mm³. XI International Conference AIDS, 1996; Vancouver (MoB294).
- ²³⁰ Wong JK, Gunthard HF, Havlir DW, et al. Reduction of HIV in blood and lymph nodes after potent antiretroviral therapy. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, enero, 1997.
- ²³¹ Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, et al. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998; 391: 594
- ²³² De Luca A, Antinori A, Ortona L, et al. Antiretroviral therapy and improving AIDS survival. *JAMA* 1998; 279:1874-1875.
- ²³³ Egger M, Hirschel B, Francioli P, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *BMJ* 1997; 315:1194-1199.
- ²³⁴ CEESCAT. Vigilancia epidemiològica de la SIDA a Catalunya. Situació fins al 30 de juny de 1997. Butlletí Epidemiològic de Catalunya 1997; XVIII:112-122.
- ²³⁵ Hessel NA, Koblin BA, Van Griesven GJP, et al. Progression of human immunodeficiency virus type 1(HIV-1) infection among homosexual men in hepatitis B vaccine trial cohorts in Amsterdam, New York city and San Francisco, 1978-1991. *Am J Epidemiol* 1994; 139:1077-1087.
- ²³⁶ Muñoz A, Wang M, Bass S, et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type-1(HIV-1) seroconversion in homosexual men. *Am J Epidemiol* 1989;130:530-539.
- ²³⁷ Jason J, Lui K, Ragni MV, et al. Risk of developing AIDS in HIV-infected cohorts of hemophilic and homosexual men. *JAMA* 1989; 261:725-727.
- ²³⁸ Lee CA, Phillips AN, Elford J, et al. Progression of HIV disease in a haemophilic cohort following for 11 years and the effect of treatment. *BMJ* 1991; 303:1093-1096.
- ²³⁹ Muñoz A, Vlahov D, Solomon L, et al. Prognostic indicators for development of AIDS among intravenous drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:649-700.
- ²⁴⁰ Rezza G, Lazzarin A, Angaro G, et al. The natural history of HIV infection in intravenous drug users: risk of disease progression in a cohort of seroconverters. *AIDS* 1989; 3:87-90.
- ²⁴¹ Multicohort Analysis Project Workshop. Part 1. Immunologic markers of AIDS progression: consistency across five HIV-infected cohorts. *AIDS* 1994; 8:911-921.
- ²⁴² Biggar RJ. AIDS incubation in 1891 HIV seroconverters from different exposure groups. International Registry of Seroconverters. *AIDS* 1990; 4:1059-1066.
- ²⁴³ Gauvreau K, De Gruttola V, Pagano M. Markers and incubation time: the effect of

covariates on the induction time of AIDS using improved imputation of exact seroconversion time. *Stat Med* 1994; 13:2021-2030.

²⁴⁴ Mariotto AB, Mariotti S, Pezotti P, et al. Estimation of the acquired immunodeficiency syndrome incubation period in intravenous drug users: a comparison with male homosexuals. *Am J Epidemiol* 1992; 135:428-437.

²⁴⁵ Strathdee SA, Veugelers PJ, Moore PS. The epidemiology of HIV-associated Kaposi's sarcoma: the unraveling mystery. *AIDS* 1996; 10:S51-S57.

²⁴⁶ Mientjes GHC, Van Ameijden EJC, Keet IPM, et al. Disproportional impact of the revised AIDS surveillance definition on the AIDS incidence among drug users compared to homosexual men. *Eur J Public Health* 1995; 5:288-290.

²⁴⁷ Prins M. Notable impact of the introduction of the 1993 European AIDS case definition on progression rates to AIDS in drug users. 12th World AIDS Conference, Geneva 1998.13383.

²⁴⁸ Van Haastrecht HJA, Van Ameijden EJC, Van den Hoek, et al. Predictors of mortality in the Amsterdam cohort of HIV-positive and HIV-negative drug users. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 380-391.

²⁴⁹ Spijkerman JB, Langendam M, Veugelers P, et al. Differences in progression to AIDS between injection drug users and homosexual men with documented dates of seroconversion. *Epidemiol* 1996; 7:571-577.

²⁵⁰ Laurichesse HA, Mortimer J, Evans BG, et al. Pre-AIDS mortality in HIV-infected individuals in England, Wales and Northern Ireland, 1982-1996. *AIDS* 1998; 12:651-658.

²⁵¹ Hendriks JC, Satten GA, Van Ameijden EJ, et al. The incubation period to AIDS in injecting drug users estimated from prevalent cohort data, accounting for death prior to an AIDS diagnosis. *AIDS* 1998; 12:1537-1544.

²⁵² Von Overbeck J, Egger M, Smith GD, et al. Survival in HIV infection: do sex and category of transmission matter?. *Swiss HIV Cohort Study. AIDS* 1994; 8: 1307-1313.

²⁵³ Eskild A, Magnus P, Sohlberg C, et al. Slow progression to AIDS in intravenous drug users infected with HIV in Norway. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48:383-387.

²⁵⁴ Van Haastrecht HJ, Van den Hoek AJ, Coutinho RA, et al. High mortality among HIV-infected injecting drug users without AIDS diagnosis: implications for HIV infection epidemic modellers?. *AIDS* 1994; 8:363-366.

²⁵⁵ Brettle RP, Chiswick A, Bell J, et al. Pre-AIDS death in HIV infection related to intravenous drug use. *QJM* 1997; 90:617-629.

²⁵⁶ Prins M, Hernández Aguado IH, Brettle RP, et al. Pre-AIDS mortality from natural causes associated with HIV disease progression: evidence from the European Seroconverter Study among injecting drug users. *AIDS* 1997; 11:1747-1756.

²⁵⁷ Selwyn PA, Alcabes P, Hartel D, et al. Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1697-703.

²⁵⁸ Geenberg AE, Thomas PA, Landesman SH, et al. The spectrum of HIV-1 related disease among outpatients in New York City. *AIDS* 1992; 6:849-859.

- ²⁵⁹ Mientjes GH, Van Ameijden EJ, Van den Hoek, et al. Increasing morbidity without rise in non-AIDS mortality among HIV-infected intravenous drug users in Amsterdam. *AIDS* 1992; 6:207-12.
- ²⁶⁰ Vella S, Giuliano M, Florida M, et al. Effect of sex, age and transmission category on the progression to AIDS and survival of zidovudine-treated symptomatic patients. *AIDS* 1995; 9:51-56.
- ²⁶¹ Galai N, Vlahov D, Margolick JB, et al. Changes in markers of disease progression in HIV-1 seroconverters: a comparison between cohorts of injecting drug users and homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 8:66-74.
- ²⁶² Carre N, Prins M, Meyer L, et al. Has the rate of progression to AIDS changed in recent years?. *AIDS* 1997; 11:1611-1608.
- ²⁶³ Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* 1995; 333:751-756.
- ²⁶⁴ Pehrson P, Lindback S, Lidman C, et al. Longer survival after HIV infection for injecting drug users than for homosexual men: implications for immunology. *AIDS* 1997; 11 :1007-1012
- ²⁶⁵ Engelsted M. Genetic diversity of env V3 loop sequences in HIV type-1 infected homosexuals, heterosexuals, intravenous drug users and hemophilia patients in Norway: high prevalence of subtype B and detection of subtype C. *AIDS Res Hum Retrovirus* 1996; 12:1733-1738.
- ²⁶⁶ Carre N, Deveau C, Belanger F, et al. Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. SEROCO Study Group. *AIDS* 1994; 8:797-802.
- ²⁶⁷ Margolick JB, Muñoz A, Vlahov D, et al. Direct comparison of the relationship between clinical outcome and change in CD4 lymphocytes in human immunodeficiency virus-positive homosexual men and injecting drug users. *Arch Intern Med* 1994; 154: 869-875.
- ²⁶⁸ Veugelers PJ, Page KA, Tindall B, et al. Determinants of HIV disease progression among homosexual men registered in the Tricontinental Seroconverter Study. *Am J Epidemiol* 1994; 140:747-758.
- ²⁶⁹ Eskild A, Magnus P, Brekke T et al. The impact of exposure group on the progression rate to acquired immunodeficiency syndrome. A comparison between intravenous drug users, homosexual men and heterosexually infected subjects. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:103-109.
- ²⁷⁰ Eskild A, Heger B, Bruun JN, et al. Risk of AIDS in the Oslo HIV-cohort study. A comparison between homosexual men, intravenous addicts and heterosexual persons. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994; 114:2831-2834.
- ²⁷¹ Vlahov D, Muñoz A; Solomon L, et al. Comparison of clinical manifestations of HIV infection between male and female injecting drug users. *AIDS* 1994; 8:819-823.
- ²⁷² Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, et al. Sex differences in HIV-1 viral load progression to AIDS. *Lancet* 1998; 352:1510-1514.
- ²⁷³ Santoro-Lopes G, Harrison LH, Moulton LH, et al. Gender and survival after AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19:403-407.
- ²⁷⁴ Spijkerman IJ, Langendam MW, Van Ameijden EJ, et al. Gender differences in clinical manifestations before AIDS diagnosis among injecting drug users. *Eur J Epidemiol* 1998; 14:213-218.

²⁷⁵ Osmond D, Charlebois E, Lang W, et al. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *JAMA* 1994; 271:1083-1087.

²⁷⁶ Enger C, Graham N, Peng Y, et al. Survival from early, intermediate, and late stages of HIV infection. *JAMA* 1996; 275:1329-1334.

²⁷⁷ Des Jarlais DC, Friedman SR, Choopanya K, et al. International epidemiology of HIV and AIDS among injecting drug users. *AIDS*, 1992; 6:1053-1068.

²⁷⁸ Perucci CA, Michelozzi P, Abeni D, et al. Reflections on the epidemiology of HIV infections and AIDS. *Epidemiol Prev* 1991; 13:15-28.

²⁷⁹ Broers B, Junet C, Bourquin M, et al. Prevalence and incidence rate of HIV, hepatitis B and C among drug users on methadone maintenance treatment in Geneva between 1988 and 1995. *AIDS* 1998; 12: 2059-66.

²⁸⁰ CDC. 1997 Revised Guidelines for performing CD4+ T-cell determinations in persons infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV). *MMWR* 1997; 46: RR-2.

²⁸¹ Lebovics E, Dworkin BM, Heier SK, et al. The hepatobiliary manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:1-7.

²⁸² Lane GP, Lucas CR, Smallwood RA. The gastrointestinal and hepatic manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. *Med J Aust* 1989; 150:139-143.

²⁸³ Saillour F, Dabis F, Dupon M, et al. Prevalence and determinants of antibodies to hepatitis C virus and markers for hepatitis B virus infection in patients with

HIV infection in Aquitaine. Group d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. *BMJ* 1996; 313:461-464.

²⁸⁴ Broers B, Junet C, Bourquin M, et al. Prevalence and incidence rate of HIV, hepatitis B and C among drug users on methadone maintenance treatment in Geneva between 1988 and 1995. *AIDS* 1998; 12:2059-2066.

²⁸⁵ Smiatacz T, Zielinska W. Does hepatitis B virus or hepatitis C virus infection influence CD4 count in HIV positive individuals?. *Arch Immunol Ther Exp* 1996; 44:335-343.

²⁸⁶ Chene G, Richard V, Morlat P, et al. Rapid progression of HIV infection in HbeAg-positive patients. *Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 19:198-200.

²⁸⁷ Sinnico A, Raiteri R, Sciandra M, et al. Coinfection and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with human immunodeficiency virus: no evidence of faster progression to AIDS. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:111-115.

²⁸⁸ Krogsgard K, Lindhardt B, Nielsen J, et al. The influence of HTLV III infection on the natural history of hepatitis B virus infection in male homosexual HbsAg carriers. *Hepatology* 1987; 7:37-41.

²⁸⁹ Goldin RD, Fish DE, Hay, et al. Histological and immunohistochemical study of hepatitis B virus in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Pathol* 1990; 43:203-205.

²⁹⁰ Gilson RJ, Hawkins A, Beecham MR, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997; 11:597-606.

²⁹¹ Rustgi V, Hoofnagle JH, Gerin JL, et al. Hepatitis B virus infection in the acquired

immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101:795-797.

²⁹² Hofer M, Joller Jemelka HI, Grob PJ, et al. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:6-13.

²⁹³ Lazizi Y, Grangeot Keros L, Delfraissy JF, et al. Reappearance of hepatitis B virus in immune patients infected with the human immunodeficiency virus type 1 (letter). *J Infect Dis* 1988; 158:666-667.

²⁹⁴ Homann C, Krogsgaard K, Pederson C, et al. High incidence of hepatitis B infection and evolution of chronic hepatitis B infection in patients with advanced HIV infection. *Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:416-420.

²⁹⁵ Mondelli M, Vergani GM, Alberti A, et al. Specificity of T lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection: evidence that T cells are directed against HBV core antigen expressed on hepatocytes. *J Immunol* 1982; 129:2773-2778.

²⁹⁶ Ercilla MG, Barrera JM, Jove J, et al. Influence of HBV replication and delta agent superinfection on T cell subsets and killer in chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1986; 3:378-383.

²⁹⁷ Sepkowitz. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998; 351:228-230.

²⁹⁸ Carr a, Cooper DA. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. *Lancet* 1997; 349:996-997.

²⁹⁹ Santana Rodriguez OE, Male Gil ML, Hernández Santana JN, et al. Prevalence of serologic markers of HBV, HDV, HVC and HIV in non injection drug users

compared to injection drug users in Gran Canaria, Spain. *Eur J Epidemiol* 1998; 14:555-561.

³⁰⁰ Gómez Sirvent JL, Santolaria Fernández F, Jorge Hernández JA, et al. Infección por virus de la hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana y sífilis en toxicómanos ingresados en una unidad de desintoxicación. *Anales de Medicina Interna* 1988; supp V:12-13.

³⁰¹ Stary A, Kopp W, Hofmann H, et al. Seroepidemiologic study of hepatitis C virus in sexually transmitted disease risk groups. *Sex Transm Dis* 1992; 19:252.

³⁰² Trubner K, Polywka S, Puschel K, et al. Hepatitis C in deceased drug addicts. *Int J Legal Med* 1991; 104:251-254.

³⁰³ Van Ameijden EJ, Van den Hoek JA, Mientjes GH, et al. A longitudinal study on the incidence and transmission patterns of HIV, HBV and HCV infection among drug users in Amsterdam. *Eur J Epidemiol* 1993; 9:255-262.

³⁰⁴ Marcellin P, Colin JF, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis C virus infection in anti-Hiv positive and negative French homosexual men with chronic hepatitis: comparison of second-and third-generation anti-HCV testing. *Liver* 1993; 13:319-322.

³⁰⁵ Esteban JI, González A, Hernández JM, et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *N Engl J Med* 1990; 323:1107-1112.

³⁰⁶ Camps J, Estaban R. Hepatitis C. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13:S31-S39.

³⁰⁷ Soto B, Sanchez Quijano A, Rodrigo L, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquires hepatitis C

with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26:1-5.

³⁰⁸ Beld M, Penning M, Lukashov V, et al. Evidence that both HIV and HIV-induced immunodeficiency enhance HVC replication among HCV seroconverters. *Virology* 1998; 244:504-512.

³⁰⁹ Roger PM, Mondain V, St Paul MC, et al. Influence of HIV-related immunodeficiency on the histopathology of chronic hepatitis C. *Presse Med* 1998; 27:1617-1620.

³¹⁰ Piroth LL, Duong M, Quantin C, et al. Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV infected patients?. *AIDS* 1998; 12:381-388.

³¹¹ Macias J, Pineda JA, Leal M, et al. Influence of hepatitis C virus infection on the mortality of antiretroviral-treated patients with HIV disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:167-70.

³¹² Zylberberg H, Chaix ML, Rabian C, et al. Tritherapy for human immunodeficiency virus infection does not modify replication of hepatitis C virus in coinfecting subjects. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1104-1106.

³¹³ Sabin CA, Telfer P, Phillips AN, et al. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis* 1997; 175:164-168.

³¹⁴ Rutschmann OT, Negro F, Hirschel B, et al. Impact of treatment with human immunodeficiency virus protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients coinfecting with HIV. *J Infect Dis* 1998; 177:783-785.

³¹⁵ Quan CM, Kraiden M, Grigorew GA, et al. Hepatitis C virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993; 17:117-119.

³¹⁶ Wright TL, Hollander H, Pu X, et al. Hepatitis C in HIV-infected patients with and without AIDS: prevalence and relationship to patient survival. *Hepatology* 1994; 20:1152-1155.

³¹⁷ Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, et al. Hepatitis B and C in HIV infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatol* 1997; 27:18-24.

³¹⁸ Hoover DR. The effects of long term zidovudine therapy and *Pneumocystis carinii* prophylaxis on HIV disease. A review of the literature. *Drugs* 1995; 49:20-36.

³¹⁹ Nielsen TL, Jensen BN, Nelsing N, et al. Randomized study of sulfamethoxazole-trimethoprim versus aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:217-220.

³²⁰ Jones JI, Hanson DL, Chu SY, et al. Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends. *AIDS* 1996; 10:1393-1399.

³²¹ Graham NM, Zeger SL, Park LP, et al. Effect of zidovudine and *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis on progression of HIV-1 infection to AIDS. The Multicenter AIDS Cohort Study. *Lancet* 1991; 338:265-269.

³²² Chan ISF, Neaton JD, Saravolatz LD, et al. Frequencies of opportunistic diseases prior to death among HIV-infected persons. *AIDS* 1995; 9:1145-1151.

³²³ Pluda JM, Yarchoan R, Jaffe ES, et al. Development of nonHodgkin Lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus infection on long term antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113:276-282.

- ³²⁴ Ho D, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV infection. *Nature*.1995; 373:123-126.
- ³²⁵ Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117-122.
- ³²⁶ Markowitz M, Saag M, Powderley WG, et al. A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 1995; 33:1534-1539.
- ³²⁷ Stein D, Drusan G, Steigbigel R, et al. Two year follow-up of patients treated with indinavir 800mg q 8 h. In: Program and abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1997; January 22-26. Washington, DC. Abstract 100.
- ³²⁸ Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337:734-739.
- ³²⁹ García F, Romeu I, Grau MA, et al. An open randomized study comparing the influence of different therapeutic strategies (no treatment vs double therapy vs triple therapy) in the progression of chronic HIV-1 infected patients in very early stages (Spanish EARTH-2 study). 12th World AIDS Conference. Ginebra ,1998, 28 June-3July.
- ³³⁰ Egger M, Hirschel B, Francioli P, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *BMJ* 1997; 315:1194-9.
- ³³¹ Palella F, Kathleen M, Delaney MS, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998 ;338(26):853-60.
- ³³² Hogg R, O'Shaughnessy M, Gataric N, et al. Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. *Lancet* 1997; 349, 1294.
- ³³³ Detels R, Muñoz A, Mc Farlane G, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with know HIV infection duration. *JAMA*, 1998; 280,1497-1503.
- ³³⁴ Hogg R, Heath K, Yip B, et al. Improved survival among HIV infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998; 279: 450-454.
- ³³⁵ Cifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999; 52:623-625.
- ³³⁶ Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998; 12(10):1149-1154.
- ³³⁷ Berenguer J, Blazquez R, Ocana I, et al. Infections by Candida and Cryptococci. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16 suppl 1:29-35.
- ³³⁸ Incidencia and evaluation of viral retinitis in patients infected with the HIV virus and treated with HIV protease inhibitors. *J Fr Ophtalmol* 1998; 21(8): 567-76.
- ³³⁹ Brodt HR, Kamps S, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11:1731-1738.
- ³⁴⁰ Jouan M. Opportunistic infections in patients under highly concentrated antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177(5):1182-7.

³⁴¹ Aboulafia DM. Regression of acquired immunodeficiency syndrome-related pulmonary Kaposi's sarcoma after highly active antiretroviral therapy. *Mayo Clin Proc* 1998;73(5):439-443.

³⁴² Ferrando S, Van Gorp W, McElhiney M, et al. Highly active antiretroviral treatment in HIV infection: benefits for neuropsychological function. *AIDS* 1998; 12 (8): F65-70.

³⁴³ Mouton Y, Alfandari S, Valette M, et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. AIDS* 1997; 11:F101-5.

³⁴⁴ Podzamczer D. Tratamiento y profilaxis primaria y secundaria de la toxoplasmosis cerebral en pacientes con infección VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 1994; 12:158-163.

³⁴⁵ Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. *Am J Med* 1993; 95:573-583.

³⁴⁶ Derouin F, Thulliez P, Garin YFJ, et al. Value and limitations of toxoplasmosis serology in HIV patients. *Pathol Biol (Paris)* 1991; 39:255-259.

³⁴⁷ Pedrol L, González Clemente J, Gatell JM, et al. Central nervous system toxoplasmosis in AIDS patients: efficacy of an intermittent maintenance therapy. *AIDS* 1990; 4:511-517.

³⁴⁸ Walzer PD. *Pneumocystis Carinii*. In: Mandell, Douglas and Bennett's, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth Edition Churchill Livingstone: New York; 1995.

³⁴⁹ Masur H. Prevention and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 1992; 327:1853-1860.

³⁵⁰ Hirschel B, Lazzarin A, Chopard P et al. A controlled study of inhaled pentamidine for primary prevention of *Pneumocystis carinii pneumonia*. *N Engl J Med* 1991; 324:1079-1083.

³⁵¹ Podzamczer D, Salazar A, Jiménez J et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1995; 122:755-761.

³⁵² Alpert PL, Munsiff S, Gourevitch MN, et al. A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (4):661-8.

³⁵³ Shafer RW, Chirgwin KD, Glatt A, et al. HIV prevalence, immunosuppression, and drug resistance in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *AIDS* 1991; 5 (4):399-405.

³⁵⁴ Narain JP, Raviglionne M, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tubercle Lung Dis* 1992; 73:311-321.

³⁵⁵ Rey R, Ausina V, Casal M, et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin (Barc)* 1995; 105:703-707.

³⁵⁶ Pulido F, Peña JM. Tuberculosis e infección VIH. In: González J, Moreno S, Rubio S, editors. *Infección por VIH* 1998. Madrid: ediciones Doyma S.A; 1998. P 135-163.

- ³⁵⁷ Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1988; 351:786-792.
- ³⁵⁸ Selwyn PA, Schell BM, Alcabes P, et al. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992;268:504-509.
- ³⁵⁹ Moreno S, Baraia J, Bouza E, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients with HIV. *Ann Intern Med* 1993; 119:194-198.
- ³⁶⁰ Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993; 7: 1345-1349.
- ³⁶¹ CDC. Purified protein derivate (PPD)-tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991; 40:27-33.
- ³⁶² Whalen C, Johnson J, Okwera a, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Uganda adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337: 315-320.
- ³⁶³ Gordin FM, Matts J, Miller C, et al. A cotrolled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk of tuberculosis. *N Engl J Med* 1997; 337:315-320.
- ³⁶⁴ CDC. Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons:revised recommendations. *MMWR* 1997; 46:1-10.
- ³⁶⁵ Fernández Revuelta A, Arazo Garcés P, Aguirre Errasti JM, et al. Tuberculosis pulmonar: diferencias entre pacientes seropositivos y seronegativos para el virus de la inmunodeficiencia adquirida. *An Med Interna (Madrid)* 1993; 10:381-385.
- ³⁶⁶ Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, et al. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine* 1991; 70:384-397.
- ³⁶⁷ Carcaba V, Carton JA, Moris J, et al. Tuberculosis e infección por VIH. Evaluación de 132 casos. *Rev Clin Esp* 1993; 193:12-16.
- ³⁶⁸ Echevarría S, Martínez J, Farinas MC, et al. Análisis de 100 tuberculosis consecutivas en pacientes infectados por VIH eb un hospital de Cantabria. *Rev Clin Esp* 1993; 192:274-279.
- ³⁶⁹ Navarro V, Guix J, Bernacer B, et al. Tuberculosis e infecciónn por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio prospectivo de 215 pacientes. *Rev Clin Esp* 1993; 192:315-320.
- ³⁷⁰ Castilla J, Gutierrez A, Guerra A, et al. Pulmonary and extrapulmonary tuberculosis at AIDS diagnosis in Spain: epidemiological differences and implications for control. *AIDS* 1997; 11:1583-1588.
- ³⁷¹ Soriano E, et al. Characteristics of tuberculosis in HIV infected patients: a case-control study. *AIDS* 1988; 2:429-432.
- ³⁷² Waisman J, Bouzas MB, Curcio A, et al. New perspective in the treatment of multi drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in HIV positive patients undergoing antiretroviral therapy. 12th World AIDS Conference 1998 Jun 28-July 3; Geneve. Abstr 22125.
- ³⁷³ Gómez Sirvent JL, Santolaria Fernández F, González Reimers E, et al. Nutritional assessment of drug addicts. Relation with HIV infection in early stages. *Clin Nutr* 1992; 12:75-80.
- ³⁷⁴ Hawken M, Meme H, Elliot L, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults:

results of a randomized controlled trial. AIDS 1997; 11:875-882.

³⁷⁵ Kornbluth RS, Mc Cutchan JA. Skin test responses as predictors of tuberculous infection and of progression in HIV-infected persons. *Ann Intern Med* 1993; 119:241-243.

³⁷⁶ Moreno S et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993; 119:194-198.

³⁷⁷ Pape J, Jean SS, Ho J, et al. Effect of isoniazid prophylaxis in incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342:268-272.

³⁷⁸ Moreno S, Miralles P, Díaz M, et al. Isoniazid preventive therapy in human immunodeficiency virus-infected persons. Long term effect on development of tuberculosis and survival. *Arch Intern Med* 1997; 157:1729-1734.

³⁷⁹ Perneger TV, Sudre P, Lundgren JD, et al. Does the onset of tuberculosis in AIDS predict shorter survival?. *BMJ* 1995; 311:1468-1471.

³⁸⁰ Whalen C, Horsburgh R, Hom d, et al. Accelerated course of Human Immunodeficiency Virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:129-35.

³⁸¹ Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with HIV: perspective of the past decade. *Clin Infect Dis* 1996; 22:683-704.

³⁸² Mannheimer SB, Sepkowitz KA, Stoeckle M, et al. Risk factors and outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with sporadic multidrug-resistant tuberculosis in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1 (4):319-25.

³⁸³ Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, et al. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis. *AIDS* 1997; 11(4):455-60.

³⁸⁴ Shafer RW, Bloch AB, Larkin C. Predictors of survival in HIV-infected tuberculosis patients. *AIDS* 1996; 10(3):269-72.

³⁸⁵ Horsburgh R, Hanson D, Jones J, et al. Protection from Mycobacterium avium complex disease in human immunodeficiency virus-infected persons with a history of Tuberculosis. *J Infect Dis* 1996; 174:1212-1217.

³⁸⁶ Sterling TR, Moore RD, Graham NM, et al. Mycobacterium tuberculosis infection and disease are not associated with protection against subsequent disseminated M. avium complex disease. *AIDS* 1998; 12:1451-7.

³⁸⁷ Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, et al. Incidence and natural history of Mycobacterium avium complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The zidovudine epidemiology Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:285-289.

³⁸⁸ Low N, Pfluger D, Egger D and the Swiss HIV Cohort Study. Disseminated Mycobacterium avium complex disease in the Swiss HIV Cohort Study: increasing incidence, unchanged prognosis. *AIDS* 1997; 11:1165-1171.

³⁸⁹ Rubio R, Peña JM, Pulido F. Epidemiología de la infección diseminada por el complejo Mycobacterium avium en pacientes con SIDA. En: Infecciones por complejo Mycobacterium avium. Podzamcer D, Moreno S, eds. Prous Science, Barcelona, 1997; 1-7.

³⁹⁰ Nightingale SD, Byrd LT, Bacellar H, et al. Incidence of Mycobacterium avium

complex bacteriemia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 1992; 165:1082-1085.

³⁹¹ Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated mycobacterium avium complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 178:1446-9.

³⁹² Powderly WG, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332:700-770.

³⁹³ Sanguineti A, Carmichael JK, Campbell K. Fluconazole-resistant *Candida albicans* after long-term suppressive therapy. *Arch Intern Med* 1993; 153:1122-1124.

³⁹⁴ Kuppermann BD, Petty JG, Richmann DD, et al. Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus infectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993; 115:575-582.

³⁹⁵ Gallant JE, Moore RD, Richmann DD, et al. Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. *J Infect Dis* 1992; 166:1223-1227.

³⁹⁶ Sinicco A, Raiteri R, Sciandra M, et al. The influence of cytomegalovirus on the natural history of HIV infection: evidence of rapid course of HIV infection in HIV-positive patients infected with cytomegalovirus. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:543-549.

³⁹⁷ Wilkes MS, Fortin AH, Felix JC, et al. Value of necropsy in acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* 1988; ii:85-88.

³⁹⁸ Jabs DA, Enger C, Barlett JG, et al. Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome: Arch Ophthalmology 1987; 94:425-434.

³⁹⁹ Handerly DE, Freeman WR, Causey DM, et al. Cytomegalovirus retinitis and response to therapy with ganciclovir: Ophthalmology 1987; 94:425-434.

⁴⁰⁰ Orellana J, Teich SA, Friedman AH, et al. Combined short and long term therapy for the treatment of cytomegalovirus retinitis using ganciclovir (BW B759U). *Ophthalmology* 1987; 94:831-838.

⁴⁰¹ Monforte A, Mainini F, Testa L, et al. Predictors of cytomegalovirus disease, natural history and autopsy findings in a cohort of patients with AIDS. *AIDS* 1997; 11:517-524.

⁴⁰² Harb GE, Bacchetti P, Jacobson MA. Survival of patients with AIDS and cytomegalovirus disease treated with ganciclovir or foscarnet. *AIDS* 1991; 5:959-965.

⁴⁰³ Hoover DR, Saah AJ, Bacellar A, et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of *Pneumocystis* prophylaxis. *N Engl J Med* 1993; 329:1922-1926.

⁴⁰⁴ Walsh J, Jones C, Barnes E, et al. Increasing survival in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with combination antiretroviral therapy including HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:613-618.

⁴⁰⁵ Jacobson MA, Zeganus M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997; 349:1443-1445.

⁴⁰⁶ Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C, et al. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:169-175.

⁴⁰⁷ Holland G, Sison R, Jatulis D, et al. Survival of patients with the acquired immune deficiency syndrome after development of cytomegalovirus retinopathy. *Ophthalmology* 1990; 97:204-211.

⁴⁰⁸ Safai B. pathophysiology and epidemiology of epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 1987; 2:7-12.

⁴⁰⁹ Drew WL, Conant MA, Miner RC, et al. Cytomegalovirus and Kaposi's sarcoma in young homosexual men. *Lancet* 1982; ii:125-127.

⁴¹⁰ Mitsuyasu RT. Clinical aspects of AIDS related Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Oncol* 1993; 5:835-844.

⁴¹¹ Ensoli B, Nakamura S, Shalauddin SZ, et al. AIDS-Kaposi's sarcoma-derived cells express cytokines with autocrine and paracrine growth factor. *Science* 1989; 243: 223-226.

⁴¹² Miles SA, Rezai AR, Logan D, et al. AIDS Kaposi's sarcoma derived cells produce and respond to interleukin 6. Sixth International Conference of AIDS. San Francisco 1990: 113 (SA 66).

⁴¹³ Nakamura S, Salahuddin SZ, Biberfeld P, et al. Kaposi's sarcoma cells: long term culture with growth factor from retrovirus-infected CD4+ T cells. *Science* 1988; 42:426-430.

⁴¹⁴ Rezai A, Martinez Maza O, Gaynor R, et al. HIV tat increases production by and proliferation of AIDS-KS derived cell. Annual Meeting of American Society of Oncology 1991: p33.

⁴¹⁵ Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 346:799-802.

⁴¹⁶ Lennette ET, Blackbourn DJ, Levy JA, et al. Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet* 1996; 348:858-861.

⁴¹⁷ Nicholas J, Ruvolo VR, Burns WH, et al. Kaposi's sarcoma associated human herpesvirus-8 encodes homologues of macrophage inflammatory protein-1 and interleukin-6. *Nature Med* 1997; 3:287-292.

⁴¹⁸ Harrington W, Sieczkowsky JR; Sosa C, et al. Activation of HHV 8 by HIV-1 tat. *Lancet* 1997; 349:775-776.

⁴¹⁹ Glesby MJ, Hoover DR, Weng S, et al. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma: data from the multicenter AIDS cohort study. *J Infect Dis* 1996; 173:1477-1480.

⁴²⁰ Rizzieri DA, Liu J, TraweeK ST, et al. Clearance of HHV-8 from peripheral blood mononuclear cells with a protease inhibitor. *Lancet* 1997; 349:775-776.

⁴²¹ Gallant JE, Moore RD, Richman RD, et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. Zidovudine Epidemiology Study Group. *Arch Intern Med* 1994; 154:466-572.

⁴²² Lemp GF, Payne SF, Neal D, et al. Survival trends for patients with AIDS. *JAMA* 1990; 263:402-406.

⁴²³ Miles SA, Wang H, Elashoff R, et al. Improved survival for patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12:1910-1916.

⁴²⁴ Hermans P, Lundgren J, Sommereijns C, et al. Epidemiology of AIDS-related Kaposi's sarcoma in Europe over 10 years. *AIDS* 1996; 10:911-917.

- ⁴²⁵ Brodt H, Kamps B, Helm E, et al. Kaposi's sarcoma in HIV infection: impact on opportunistic infections and survival. *AIDS* 1998; 12:1475-1481.
- ⁴²⁶ Lyter D, Bryant R, Thackeray R, et al. Incidence of human immunodeficiency virus-related and non related malignancies in a large cohort of homosexual men. *Clin Oncol* 1995, 13: 2540-2546.
- ⁴²⁷ Lebbé C, Blum L, Claire P, et al. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998; 12:F45-F49.
- ⁴²⁸ Smith C, Lilly S, Mann K, et al. AIDS related malignancies. *Ann Med* 1998; 30:323-344.
- ⁴²⁹ Tomadoni AE, Wainstein RC. Cancer in AIDS patients: experience at a general hospital in the province of Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1998; 58:41-44.
- ⁴³⁰ Schulz TF, Boshoff CH, Weiss RA. HIV infection and neoplasia. *Lancet* 1996; 348:587-591.
- ⁴³¹ Colfax G, Vittinghoff E, Holmberg SD, et al. Time to AIDS diagnosis increased in 1996, when use of highly active antiviral therapy (HAART) became prevalent. 12th World AIDS Conference 1998; Geneve, June 28-July 3. Abstract 13307.
- ⁴³² Greenberg A, Coulibaly I, Kadio A, et al. Impact of the 1994 expanded World Health Organization AIDS case definition on AIDS surveillance in university hospitals and tuberculosis centers in Côte d'Ivoire. *AIDS* 1997; 11:1867-1872.
- ⁴³³ Gatell JM, Buira E, Soriano M, et al. Historia natural, clasificación y pronóstico de la infección VIH-1. In: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J editors. *Guía Práctica del SIDA*. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 5^a ed. Barcelona. Masson S.A.; 1998 p. 50-73.
- ⁴³⁴ Palella F, Moorman A, Chmiel J, et al. Continued decline in morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections 1999; January 31-February 4, Chicago. Abstract 689.
- ⁴³⁵ Kalichman A, Estevam RL, Souza JM, et al. Important reduction in the number of deaths among patients of an AIDS referral center in Sao Paulo, Brazil. 12th World AIDS Conference 1998; Geneve, June 28-July 3. Abstract 42319.
- ⁴³⁶ Barbour C. Improved survival in HIV/AIDS patients treated with aggressive combination antiretroviral therapy. 12th World AIDS Conference 1998; Geneve, June 28-July 3. Abstract 60576.
- ⁴³⁷ Moore RD, Gebo K, Bartlett JG, et al. Health care costs for 1995-1998 in AIDS. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections 1999; January 31-February 4, Chicago. Abstract 102.