

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL  
ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POST GRADO DE MEDICINA INTERNA**

**“FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON  
AFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE LA CLINICA DE  
VIH/SIDA DEL HOSPITAL DR. ENRIQUE GARCÉS DURANTE EL PERÍODO  
2005- 2011”**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MEDICO/A  
INTERNISTA**

**CABELLO MONTOYA FLORA ELISA**

**Director: Dr. Nelson Cevallos**

**QUITO, 2012**

## **DEDICATORIA**

Este trabajo está dedicado; en primer lugar a Dios, que siempre me ha acompañado durante esta etapa importante de mi vida.

A mis padres, hermanas, hermano y a toda MI GRAN FAMILIA, que me han animado permanentemente a lo largo del camino.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Pontificia Universidad Católica de Quito, a quienes debo parte de mi formación profesional.

Al Hospital Dr. Enrique Garcés, sus autoridades y trabajadores, por haberme permitido trabajar en un ambiente agradable y enriquecedor tanto en lo profesional como lo humano.

A la Dra. Terán por su dedicación constante a nuestra formación, por su estímulo y ayuda que le hacía acompañarnos día a día sin desanimarse.

Al Dr. Cevallos, por su valiosa colaboración y dirección en el desarrollo de esta tesis y durante todo este periodo de formación.

A todos los docentes, colegas, compañeros de trabajo, personal del Hospital que colaboraron incondicionalmente en el desempeño de nuestras actividades.

A todos los pacientes, la razón de nuestros esfuerzos por adquirir más conocimientos, que depositaron su confianza en nosotros.

## Tabla de Contenido

<b>1</b>	<b>CAPÍTULO I</b> .....	<b>1</b>
1.1	INTRODUCCIÓN .....	1
<b>2</b>	<b>CAPITULO II</b> .....	<b>2</b>
2.1	EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA .....	2
2.2	ESTRUCTURA DEL VIH .....	3
2.3	VÍAS DE TRANSMISIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....	3
2.4	PATOGENIA .....	5
2.5	MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	6
2.6	INTRODUCCIÓN A LA INFECCIÓN POR VIH Y NEUROSIDA: .....	6
2.7	EPIDEMIOLOGÍA DE LAS AFECCIONES NEUROLÓGICAS CENTRALES EN LA INFECCIÓN DEL VIH.....	8
2.8	FISIOPATOLOGÍA DE LAS AFECCIONES NEUROLÓGICAS CENTRALES EN LA INFECCIÓN POR EL VIH. ...	9
2.9	SUPERVIVENCIA DE PACIENTES VIH/SIDA EN RELACIÓN AL INICIO DEL TARGA. ....	10
2.10	FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES VIH/SIDA.....	12
<b>3</b>	<b>CAPÍTULO IV</b> .....	<b>13</b>
3.1	METODOLOGÍA .....	13
3.1.1	<i>Justificación</i> .....	13
3.1.2	<i>Objetivo General</i> .....	14
3.1.3	<i>Objetivos específicos:</i> .....	14
3.1.4	<i>Hipótesis:</i> .....	16
3.1.5	<i>Operacionalización de las variables</i> .....	17
3.1.6	<i>Diseño del Estudio</i> .....	20
3.1.6.1	Tipo de estudio.....	20
3.1.6.2	Universo y Muestra .....	20
3.1.6.3	Unidad de Estudio:.....	21
3.1.6.4	Método de muestreo:.....	22
3.1.6.5	Cálculo de la muestra: .....	23
3.1.6.6	Procedimientos de recolección de información: .....	24
3.1.7	<i>Plan de análisis de datos:</i> .....	24
3.2	ASPECTOS BIOETICOS: .....	25
3.3	ASPECTOS ADMINISTRATIVOS: .....	26
<b>4</b>	<b>CAPÍTULO IV</b> .....	<b>27</b>
4.1	RESULTADOS.....	27
<b>5</b>	<b>CAPITULO V</b> .....	<b>46</b>
	DISCUSIÓN.....	46
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>57</b>
<b>9</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA:</b> .....	<b>60</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Operacionalización de Variables.....	17
Tabla 2: Tiempo de supervivencia según diagnósticos.....	30
Tabla 3: Prueba de igualdad de distribución de supervivencia para el IMC.....	37
Tabla 4: Meses de supervivencia según el cuadro clínico del paciente.....	40
Tabla 5: Prueba de igualdad de distribución de supervivencia para el cuadro clínico.....	40
Tabla 6: Mediana de meses de supervivencia.....	42
Tabla 7: Coeficiente de la variable.....	45
Tabla 8: Exponencial del coeficiente (B).....	46

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Distribución porcentual de pacientes según su diagnóstico.....	28
Gráfico 2 Distribución porcentual de pacientes vivos y fallecidos según diagnóstico.....	29
Gráfico 3 Distribución porcentual de la comorbilidad.....	31
Gráfico 4 Distribución porcentual según la edad.....	32
Gráfico 5 Distribución porcentual de prevalencia según la edad.....	33
Gráfico 6 Proporción acumulada de supervivencia según la edad.....	34
Gráfico 7 Distribución de pacientes según intervalos de edad.....	35
Gráfico 8 Distribución porcentual según sexo.....	36
Gráfico 9 Supervivencia acumulada en relación al conteo de CD4.....	38
Gráfico 10 Distribución porcentual según manifestación clínica.....	39
Gráfico 11 Proporción acumulada de supervivencia según cuadro clínico.....	41
Gráfico 12 Supervivencia de pacientes con afecciones del SNC de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Dr. Enrique Garcés.....	44

## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 Tendencias de los casos de VIH-SIDA y defunciones en Ecuador 1984 a 2010.....	57
Anexo 2 Personas VIH positivas en fase SIDA que reciben TARGA en Ecuador 2007-2010.....	58
Anexo 3 Casos notificados como casos SIDA por sexo y grupo de edad en Ecuador 2010.....	58

## **RESUMEN:**

**Objetivo:** Determinar los factores que incidieron en la supervivencia de pacientes VIH/SIDA con afecciones del sistema nervioso central, del Hospital Enrique Garcés durante el período 2005- 2011.

**Métodos:** El presente trabajo buscó determinar la supervivencia de pacientes con VIH/SIDA más afecciones neurológicas, a través del método Kaplan Meier y el Test de Long-rank. Es un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, y analítico. El universo lo constituyen los pacientes con afecciones del sistema nervioso central de la Unidad de atención integral de PVV, del Hospital Enrique Garcés, que fueron atendidos durante el periodo Enero del 2005 a Diciembre del 2011.

**Resultados:** De la recolección de datos se registraron 71 pacientes de los cuales habían fallecido 21 (30%) y seguían con vida 50 (70%). El 61%(n=13) de los fallecimientos se observó en los primeros diez días de su ingreso hospitalario. Se registró una prevalencia de 8,84% (n=71) para las afecciones del sistema nervioso central en pacientes VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés durante el período 2005- 2011. El 40% (n=20) de los pacientes presentó afección del sistema nervioso central como primera manifestación de infección por el VIH. El tiempo medio de supervivencia fue de 65 meses. De los casos estudiados el 84 % son hombres, 16 % mujeres. De los pacientes fallecidos el 71 % pertenecen al género masculino. Las afecciones neurológicas más prevalentes fueron la Toxoplasmosis cerebral con el 38% y la meningitis tuberculosa con el 30%

Otras enfermedades como meningitis por criptococo, demencia por VIH, encefalitis por VIH con el 8% cada una, tuberculoma con el 4%, meningitis aséptica y el evento cerebro vascular 2% cada una. Los factores pronósticos que influyen de manera determinante en la supervivencia de los pacientes portadores del VIH/sida con afecciones del sistema nervioso central fueron: el índice de masa corporal bajo (desnutrición), los niveles de CD4 menor a 200, deterioro de conciencia con Glasgow menor a 8. Mientras que con otros factores como: edad, sexo, carga viral, comorbilidades, tipo de afección neurológica no registraron datos que influyeran en la supervivencia.

**Conclusión:** El estudio ha puesto de manifiesto una mortalidad general de 2.6% (n=21) entre los pacientes con afecciones del SNC e infección por VIH/SIDA. El índice de masa corporal bajo (desnutrición), los niveles de CD4 menor a 200, deterioro de conciencia con Glasgow menor a 8 fueron los factores pronósticos que influyeron de manera negativa en la supervivencia de los pacientes con afecciones del sistema nervioso central de la Unidad de atención integral de PVV, del Hospital Enrique Garcés, que fueron atendidos durante el periodo Enero de 2005 a Diciembre de 2011.

**Palabras claves:** supervivencia, VIH/SIDA, afecciones neurológicas, Kaplan Meier, factores pronósticos.

## **SUMMARY.**

**Objective:** To determine the factors affecting the survival of HIV / AIDS patients with central nervous system disorders, Enrique Garcés Hospital during the period from 2005 to 2011.

**Methods:** This study sought to determine the survival of patients with HIV / AIDS more neurological conditions, through the Kaplan Meier method and the Long-rank test. It is a descriptive, retrospective, cross, and analytical. The universe is made up of patients with disorders of the central nervous system of comprehensive care unit PVV, the Hospital Enrique Garcés, who were seen during the period January 2005 to December 2011.

**Results:** From data collection were 71 patients of whom 21 had died (30%) were alive and 50 (70%). 61% (n = 13) of the deaths was observed in the first ten days of hospitalization. There was a prevalence of 8.84% (n = 71) for the affections of the central nervous system in HIV / AIDS Enrique Garcés Hospital during the period from 2005 to 2011. 40% (n = 20) of patients had central nervous system disease as the first manifestation of HIV infection. The median survival time was 65 months. Of the cases studied, 84% are male, 16% female. Of the patients who died, 71% are male. The most prevalent neurological disorders were cerebral toxoplasmosis with 38% and tuberculous meningitis with 30%. Other diseases such as cryptococcal meningitis, HIV dementia, HIV encephalitis with 8% each, with 4% tuberculoma, aseptic meningitis and cerebrovascular event 2% each. Prognostic factors influencing a determinant in the survival of patients with HIV / AIDS with central nervous system disorders were: low body mass index (malnutrition), CD4

levels below 200, impairment of consciousness with Glasgow less than 8. While other factors such as age, sex, viral load, comorbidities, type of data showed no neurological condition that influenced survival.

**Conclusion:** The study has shown an overall mortality of 2.6% (n = 21) in patients with CNS disorders and HIV / AIDS. The low body mass index (malnutrition), CD4 levels below 200, impairment of consciousness with Glasgow less than 8 were prognostic factors negatively influencing the survival of patients with disorders of the central nervous system of the Unit PVV comprehensive care, the Hospital Enrique Garcés, who were seen during the period January 2005 to December 2011.

**Key words:** survival, HIV / AIDS, neurological disorders, Kaplan Meier, prognostic factors.



# **1 CAPÍTULO I**

## **1.1 INTRODUCCIÓN**

Han transcurrido muchos años desde la aparición de la pandemia VIH/SIDA y a pesar de los múltiples avances con respecto al conocimiento del virus, patogenia y tratamiento, todavía faltan factores que no están totalmente esclarecidos, como el mecanismo de afectación del sistema nervioso central por el VIH. En nuestro país son pocos los estudios sobre VIH/SIDA y afecciones del sistema nervioso central. Existe documentación sobre la influencia de los niveles de CD4 y la carga viral en la supervivencia de los pacientes. Pero otros factores como estado nutricional, edad, cuadro clínico no están claramente definidos especialmente en nuestro medio. Por eso en este estudio se esperaba encontrar los factores que incidieron en la supervivencia de pacientes VIH/SIDA con afecciones del sistema nervioso central del Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2005-2011.

Se recopilaron datos como; edad, género, conteo de CD4, carga viral, estado nutricional, comorbilidad, cuadro clínico de pacientes con afecciones del sistema nervioso central, de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés durante el período 2005- 2011, y se trabajó con estos datos en el sistema estadístico SPSS.

Se espera que a partir de la elaboración de una escala que indique el pronóstico de supervivencia de este grupo de pacientes, se pueda tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas según la situación de cada uno. Además un mejor conocimiento de estos factores

permitiría un seguimiento más estrecho y mayores intervenciones específicas en pacientes de alto riesgo, lo que mejoraría la supervivencia.

El virus de la Inmunodeficiencia Humana, pertenece a la familia de los retrovirus, posee una estructura compleja que le permite actuar de manera más eficaz. Entre las vías de transmisión se habla de una vía sexual, hemática y vertical. A nivel mundial predomina la vía sexual. En el 2010 existía un registro de 34.000.000 de infecciones por VIH. El VIH/SIDA es uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial, pero a pesar de los esfuerzos por comprender toda la fisiopatología de la enfermedad, existen dificultades para desarrollar un tratamiento capaz de acabar de manera definitiva con el virus.

## **2 CAPITULO II**

### **2.1 El Virus de la inmunodeficiencia humana**

Los retrovirus pertenecen a una familia, cuyo genoma está integrado por ARN, que se caracteriza porque para su replicación usa un ADN intermedio, obtenido a partir de la transcriptasa inversa, que se integra en el ADN de la célula huésped (ADN proviral). Los retrovirus infectan vertebrados y producen neoplasias o inmunodepresión.

En la familia a la cual pertenece el VIH, retroviridae, tienen notable importancia los lentivirus y los HTLV oncovirus. Se diferencia tanto en la patogenicidad como en su efecto morfológico sobre la célula. Y se asemejan en el uso de las mismas vías de transmisión y que tienen como a los linfocitos T como su blanco. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2)

son dos lentivirus (subgénero de los retrovirus) que produce inmunodepresión en el hombre y son los géneros causantes del SIDA. La mayoría de los casos se deben al VIH-1 (frecuentemente descrito como VIH). (1) (2)

## **2.2 Estructura del VIH**

El VIH está formado por una envuelta externa (bicapa lipídica) en la que se insertan la glicoproteína de superficie gp 120 (SU) y la proteína transmembrana gp 41 (TM). En el interior se encuentra la cápside por varias proteínas de la matriz (MA p17), cápside (CA p24) y nucleocápside (NC, p7). (3)

## **2.3 Vías de transmisión y epidemiología**

El VIH se transmite por vía sexual, hemática y vertical. A nivel mundial la vía sexual es la más importante. La transmisión vertical es la segunda causa, pero se observa una franca disminución con las medidas tomadas en los últimos años. La transmisión ocurre fundamentalmente durante el trabajo de parto. Además depende de otras variables como la carga viral de la madre, infecciones locales (corioamnionitis), rotura prolongada de membranas y parto vaginal. Las tasas de transmisión vertical están entre el 15 y el 50%. La transfusión de sangre contaminada o sus derivados actualmente es poco frecuente. El número total de personas infectadas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)- ONUSIDA parece haberse estabilizado alrededor de 31-36 millones. En el 2010, se registraban alrededor de 34 millones con infección por VIH, de las cuales 2,700.000 fueron nuevas infecciones en el año ya mencionado. Debido a la extensión del tratamiento antirretroviral, las muertes relacionadas por SIDA están disminuyendo y se observa un aumento de las personas que viven con VIH. (4)

Sobre el VIH en adultos mayores existe información incompleta sobre el comportamiento sexual de estos o acerca de factores biológicos y culturales que aumentan el riesgo de transmisión, morbilidades asociadas, e incluso no son tomados en cuenta como blanco de campañas de prevención de VIH/SIDA. George P Schmid, Brian G Williams, Jesus Maria Garcia-Calleja, Chris Miller, Emily Segar, Monica Southwort y col. reportan que en Estados Unidos la proporción de mayores de 50 años infectados por el VIH ha aumentado del 20% en el 2003 al 25% en el 2006. Los países en vías de desarrollo muestran una proporción elevada de infectados en este grupo de edad. Este dato es muy importante ya que la esperanza de vida en personas infectadas entre 5 y los 14 años, se reduce a 4 años en los infectados con 65 años o más. Al ser los pacientes portadores de VIH son cada vez de mayor edad en el futuro incidirá en la tasa de mortalidad.

Vallecillo, Knobel, Guelar y col (2005) realizan un seguimiento en pacientes mayores de 60 años infectados con VIH y con tratamiento antirretroviral de gran actividad. Teniendo como resultado que la mortalidad observada en esta cohorte se debe a una peor respuesta inmunológica como a una mayor comorbilidad asociada.

Negin Joel y Cumming Robert G(2007), describen que en el África subsahariana hay unos 3 millones de personas de 50 años o mayores con el VIH. De la cantidad aproximada de 21 millones de personas  $\geq 15$  años con VIH en el África subsahariana, el 14,3% tenía 50 años de edad o más.

En Reino Unido, Human Protection Agency, (2012), publico un estudio que reporta que un 20% de los adultos tratados por VIH son mayores de 50 años, mientras que en el 2001 eran el 11%. Esto se debe en parte a la prolongación de la vida; sin embargo, los nuevos diagnósticos de HIV en los mayores de 50 se duplicaron entre 2000 y 2009 y constituyen el 13% del total.

En Ecuador el porcentaje de pacientes con VIH/SIDA mayor de 65 años es pequeño, aparentemente no ha aumentado en estos últimos años, pero como ya se mencionó, sospechamos que existe un subregistro igual que en el panorama mundial, entre otras cosas por el diagnóstico tardío que se produce a esta edad por falta de sospecha médica.

## **2.4 Patogenia**

Actualmente el SIDA es uno de los mayores problemas de salud pública en los países desarrollados y pone en riesgo la supervivencia de los países en vías de desarrollo. A pesar de los intensos esfuerzos por entender toda la fisiopatología de la enfermedad, existen todavía enigmas sobre algunos mecanismos que originan la sintomatología de la enfermedad. Aunque se ha avanzado en el estudio del VIH, no existe todavía un tratamiento capaz de acabar con el virus, debido a su variabilidad genética y que se integra en el genoma de las células infectadas.

Posterior al intercambio de fluidos corporales infectados por relaciones sexuales, transmisión materno-fetal, transfusión de sangre y poco frecuente por pinchazos accidentales, se desencadenan los procesos propios de la infección por VIH. Existe una evasión de los mecanismos de vigilancia inmune que lleva a la difusión y reproducción del VIH a nivel de los tejidos diana. La inmunodepresión (linfocitopenia CD4) secundaria a la infección por VIH se produce en dos fases: en los primeros días de la infección se destruye principalmente por citotoxicidad directa la mayor parte del sistema linfoide vaciándose el sistema linfoide del tubo digestivo. En una segunda fase, de instauración lenta años se produce un vaciamiento periférico de los linfocitos CD4, principalmente por agotamiento secundario a la activación permanente del sistema inmune. (5) (6)

## **2.5 Manifestaciones clínicas**

El virus del VIH se multiplica continuamente desde su ingreso al organismo humano.

Las manifestaciones clínicas dependen de la fase clínica en que se encuentre el paciente.

La historia natural de la infección por el VIH se sigue de un periodo asintomático de hasta 8-12 años de duración, hasta que la inmunodepresión que se ha desarrollado permite la aparición de enfermedades oportunistas. Se describe una fase aguda o primoinfección, crónica y Sida clínico. En la fase aguda el paciente puede permanecer asintomático o presentará un cuadro clínico parecido a la mononucleosis infecciosa (síndrome mononucleósido o mononucleosis like) con una duración de 20 días aproximadamente. Los síntomas habitualmente son; fiebre, adenopatías, faringitis, rash, mialgias, artralgias. En la fase crónica posterior a los cambios de la carga viral y el número de linfocitos CD4, se produce un período de estabilización entre la respuesta inmune y el VIH, por esto generalmente es asintomática, con o sin adenopatías. Esta etapa dura aproximadamente 8-10 años, pero la velocidad de progresión varía según el paciente. Puede ser un progresor rápido, típico o lento. La fase final, sida clínico, se define por la presencia de un evento oportunista, con síntomas como pérdida de peso, febrícula o fiebre, diarrea. (7) (8) (9)

## **2.6 Introducción a la infección por VIH y Neurosida:**

El sistema nervioso es uno de los principales blancos del VIH, puede servir además como reservorio de este. Se observa claramente la tendencia de las infecciones oportunistas de afectarlo. Al inicio de la pandemia el número de afecciones neurológicas era alto. Posterior al inicio del TARGA se evidencia una disminución drástica de las infecciones y neoplasias que afectan al SNC. Aunque el tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) ha

disminuido drásticamente la incidencia de infecciones y neoplasias que afectan al SNC, no se registra una mejoría considerable en las causas de afección neurológica que son originadas por el propio virus. Y a pesar de los avances en el TARGA y el uso adecuado de la profilaxis de infecciones oportunistas, se siguen presentando algunas manifestaciones neurológicas debido a que los pacientes viven más tiempo.

Se requiere profundizar mejor en los mecanismos neuropatogénicos que originan estas complicaciones neurológicas. En los últimos 25 años ha aumentado de manera significativa nuestro conocimiento sobre la interacción del sistema nervioso y el VIH. Todo el tubo neural puede ser afectado por el VIH, el cerebro, la médula espinal, los nervios periféricos. Incluso algunas de estas manifestaciones neurológicas sólo han sido diagnosticadas en el contexto de un paciente con VIH/SIDA. Frecuentemente el cuadro clínico es confuso ya que los pacientes pueden presentar de manera simultánea dos o más afecciones neurológicas. Al comienzo de la epidemia se reportaba que un 10% de los pacientes había presentado la complicación neurológica como primera manifestación de su infección por VIH, un 40-60% desarrollaban la enfermedad neurológica en el transcurso de su enfermedad y un alto porcentaje (80%) presentaban alteraciones neuropatológicas en los estudios de necropsia. Lamentablemente en la literatura no se reporta datos actualizados para verificar la variación de estos datos posterior al uso del TARGA. (10) (11) (12)

Lo que sí está claro es que aunque no existen datos completos el VIH-1 infecta el sistema nervioso en casi todos los pacientes con infección sistémica originando trastorno tanto a nivel del sistema nervioso central y periférico. (13)

## **2.7 Epidemiología de las afecciones neurológicas centrales en la infección del VIH**

Poco tiempo después de la primera descripción del SIDA, en el año de 1981, comenzaron a aparecer informes de complicaciones neurológicas, incluyendo una encefalopatía inusual, en los pacientes afectados. En los años siguientes, la naturaleza y el espectro de las complicaciones neurológicas que ocurren en estos pacientes inmunodeprimidos llegaron a ser mejor definidos. Estos trastornos incluyen infecciones oportunistas rara vez vistos en individuos inmunológicamente sanos. Con la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad, se ha reducido y se observa una disminución importante en la incidencia de las afecciones neurológicas en pacientes VIH/SIDA, pero existen factores como la falta de adherencia al tratamiento, resistencia al mismo, falta de búsqueda de atención médica y entre otros, que influyen en que la determinación epidemiológica de las afecciones neurológicas sea difícil de establecer, ya que varía según el país. Es importante además destacar las diferencias importantes que existen entre los países desarrollados y los que están en desarrollo. Ya que en estos últimos las tasas de prevalencia de infección por VIH siguen siendo mayores al 20%, los medicamentos antirretrovirales y los que se usan para profilaxis de infecciones oportunistas no están todavía al alcance de todos los pacientes infectados. A esto se suma el limitado acceso a métodos diagnósticos adecuados y falta de profesionales de la salud que dominen áreas de infectología y neurología. Se reporta que entre los 69 países más pobres del mundo, sólo cuatro tienen programas de formación para especialistas en neurología y lamentablemente un alto porcentaje de los médicos que emigran para realizar estos estudios deciden no regresar a su país de origen. Estos nos impulsa a pensar que las afecciones del sistema nervioso en los países en vías en desarrollo son probablemente más comunes de los datos epidemiológicos que se tiene. (14)

## **2.8 Fisiopatología de las afecciones neurológicas centrales en la infección por el VIH.**

Complicaciones neurológicas importantes asociadas al VIH, ocurren después de la seroconversión viral aguda y suele coincidir con la inmunosupresión progresiva y alta carga viral. El VIH entra en el sistema nervioso central en las primeras etapas de la enfermedad y puede seguir haciéndolo en cualquier etapa de la enfermedad, pero es más probable en las etapas más avanzadas. El virus es transportado al cerebro, principalmente a través de los linfocitos T CD4 y los fagocitos mononucleares, células dendríticas, monocitos y macrófagos. El virus se mantiene en los linfocitos CD4 y se produce la muerte celular debido a la replicación activa del virus. Estos linfocitos T CD4 que han sido destruidos son reemplazados por células nuevas producidas por la médula ósea, pero no se logra una compensación adecuada y se desarrolla la inmunosupresión. Esto permite una replicación viral activa.

Cuando el número de linfocitos T CD4 cae por debajo de 200/ml, los pacientes no sólo llegan a ser susceptibles a las infecciones oportunistas, sino también a la lesión del tejido cerebral inducida directamente por el VIH. (14)

En realidad los mecanismos patogénicos mediante los cuales el VIH origina daño cerebral, no están esclarecidos en su totalidad. Según la teoría del caballo de Troya, el VIH atraviesa la barrera hematoencefálica en el interior de monocitos, que se transforman en células microgliales y macrófagos. (11) (15)

La barrera hematoencefálica separa el SNC de los vasos sanguíneos, permitiendo el paso de nutrientes y oxígeno e impidiendo que la atraviesen sustancias tóxicas.

El VIH debe penetrar esta barrera para infectar el SNC. En estudios recientes se sugiere que el endotelio puede servir como puerta inicial de entrada al virus y se habla como los astrocitos infectados por VIH liberan sustancias que causan daño a los astrocitos a su alrededor, produciendo apoptosis. Estas alteraciones de los astrocitos, con desequilibrios en la secreción de enzimas como la lipooxigenasa, ciclooxigenasa, debilita más la barrera hematoencefálica. (16). Aunque existe un acuerdo general en que las células infectadas mayoritarias son de tipo macrófago, hay controversia con respecto a cual de los subtipos de macrófagos del sistema nervioso central son los portadores del virus (Perry y col. 2010). La mayoría de científicos coinciden en que los macrófagos perivasculares que son en gran parte derivados de los monocitos circulantes, son infectadas muy frecuentemente en el cerebro de las personas con VIH (Kim y col. 2006).

## **2.9 Supervivencia de pacientes VIH/SIDA en relación al inicio del TARGA.**

Se estima que 33 millones de personas viven con el VIH, con cerca de tres millones de nuevas infecciones y dos millones de muertes por SIDA sólo en 2007. Mientras que la mortalidad temprana fue frecuente en el comienzo de la epidemia del SIDA, el descubrimiento de fármacos y la introducción de la terapia combinada en 1995 se tradujo en reducciones profundas en la morbilidad y la mortalidad. (17) La Zidovudina fue el primer medicamento que demostró inhibir la replicación del VIH, y en un ensayo aleatorio controlado con placebo en 1986 se evidenció que la administración de zidovudina disminuye la mortalidad y el riesgo de infecciones oportunistas en pacientes con SIDA. (18)

En diciembre de 1995, el primer inhibidor de proteasa, saquinavir, fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), esto conduce a la aparición del tratamiento antirretroviral de

gran actividad (TAR). La combinación antirretroviral con tres fármacos activos de al menos dos clases diferentes demostró una supresión viral sostenida y beneficio en la mortalidad dramática en los ensayos clínicos. Los estudios observacionales y retrospectivos de cohortes de varios países y varios continentes confirmó las mejoras notables en la mortalidad con la combinación antirretroviral en comparación con anteriores regímenes de uno o dos medicamentos. (19)

El uso de ensayos clínicos y datos de cohortes, estiman un aumento en la supervivencia a lo largo plazo de más de 20 años para los pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral. (20)

Teniendo en cuenta su efecto en la recuperación inmunológica parcial, la potente terapia antirretroviral ha reducido aún más la incidencia general de las infecciones oportunistas. En un estudio retrospectivo grande, la incidencia de cualquiera de los tres principales infecciones oportunistas (PCP, el MAC, el CMV) se redujo del 21,9 por 100 personas-año en 1994 a 3,7 por 100 persona-años a mediados de 1997. (21) (22)

Los estudios mencionados anteriormente se refieren a países desarrollados. Pero en los países en vías de desarrollo se observa un patrón similar. En la era pre-TARGA, varios estudios demostraron que después de la seroconversión del VIH, en los pacientes mayores de 50 había una progresión más rápida hacia el SIDA y la supervivencia global era más pobre. (23)

En la era TARGA, estudios posteriores han sugerido también que los pacientes mayores infectados por el VIH han retrasado la recuperación inmune. (24) (25) (26).

En el 2007, un estudio de supervivencia de pacientes VIH/SIDA, demostró que la proporción de personas que sobreviven meses después del diagnóstico de SIDA durante el periodo 1998-2005 declina significativamente según la edad.

Antes de la era TARGA se estimó que la supervivencia tras el diagnóstico de SIDA fue de 2 años. Las estimaciones actuales son que la supervivencia después del diagnóstico de SIDA puede superar más de 10 años. (27)

### **2.10 Factores pronósticos relacionados con la supervivencia en pacientes VIH/SIDA**

Desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad en 1996 ha mejorado de manera relevante el pronóstico para los pacientes infectados por VIH en los países industrializados. Está mejoría no es tan prominente en los países en vías de desarrollo especialmente en los que pertenecen a África. La literatura frecuentemente cita a los niveles de CD4 y Carga viral como factores pronósticos relacionados con la supervivencia. Pero en los países de recursos limitados se toman en cuenta otros factores que son más accesibles a su situación como; edad, género, linfocitos totales anemia, trombocitopenia, desnutrición severa. (28)

### **3 CAPÍTULO IV**

#### **3.1 METODOLOGÍA**

##### **3.1.1 Justificación**

Considerando que la era post del TARMA (tratamiento antirretroviral de máxima actividad), ha originado variantes con respecto a los pacientes con VIH/SIDA, es importante determinar la supervivencia en el grupo de los pacientes con infecciones del SNC y sus factores pronósticos, ya que a partir de este estudio, surgirán conclusiones que nos ayudarán en la toma de decisiones para beneficio del paciente y para una mejor calidad de vida. Además el presente estudio representa un precedente para futuros estudios de supervivencia en pacientes con VIH/SIDA tanto en el país, como fuera. Es evidente que en el área de neuropatología, existen muchas incógnitas que todavía no están esclarecidas, por lo que este trabajo invita a que más profesionales se interesen en profundizar en temas relacionados.

Es conocido que la mayoría de los estudios sobre factores relacionados con la supervivencia en pacientes VIH/SIDA se han realizado antes del inicio de los inhibidores de proteasa.

Al final del trabajo se elaborará una escala, que incluirá diferentes variables que nos permitirá identificar qué personas de la Unidad de atención integral de PVV se encuentran con mayor probabilidad de sobrevivir.

### **3.1.2 Objetivo General**

1.- Determinar los factores que incidieron en la supervivencia de pacientes VIH/SIDA con afecciones del sistema nervioso central, del Hospital Enrique Garcés durante el período 2005-2011.

### **3.1.3 Objetivos específicos:**

1. Establecer el tiempo promedio de supervivencia en los pacientes con infecciones del sistema nervioso central, de la Unidad de atención integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período 2005- 2011.
2. Determinar si la supervivencia de los pacientes de la Unidad de atención integral de PVV del Hospital Enrique Garcés con afecciones del sistema nervioso central durante el periodo 2005- 2011 está relacionada con grupos etarios.

3. Determinar si el género es un factor pronóstico en la supervivencia de pacientes de la Unidad de atención integral de PVV del Hospital Enrique Garcés con afecciones del Sistema nervioso central, durante el periodo 2005-2011.
4. Determinar si la supervivencia de los pacientes de la Unidad de atención integral de PVV del Hospital Enrique Garcés con afecciones del sistema nervioso central durante el periodo 2005-2011 se relaciona con el conteo de CD4.
5. Determinar si la supervivencia de los pacientes de la Unidad de atención integral de PVV del Hospital Enrique Garcés con afecciones del sistema nervioso central durante el periodo 2005-2011 se relaciona con la carga viral.
6. Determinar si la supervivencia de los pacientes de la UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DE PVV del Hospital Enrique Garcés con afecciones del sistema nervioso central durante el periodo 2005-2011 se relaciona con el índice de masa corporal.
7. Determinar si la supervivencia de los pacientes de la unidad de atención integral de PVV del Hospital Enrique Garcés con afecciones del sistema nervioso central durante el periodo 2005-2011, está relacionada con la presencia de comorbilidades neurológicas.
8. Determinar si la supervivencia de los pacientes de la unidad de atención integral de PVV del Hospital Enrique Garcés con afecciones del sistema nervioso central durante el periodo 2005-2011, está relacionada con el tipo de diagnóstico específico de la afección neurológica central.

9. Determinar si la supervivencia de los pacientes de la unidad de atención integral de PVV del Hospital Enrique Garcés con afecciones del sistema nervioso central durante el periodo 2005-2011, está relacionada con el cuadro clínico del paciente.
10. Elaborar una escala pronostica para determinar el grado de supervivencia en base a las variables incluidas en el presente estudio.

#### **3.1.4 Hipótesis:**

“La supervivencia de pacientes con infección por el VIH y afecciones del sistema nervioso central, de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período 2005- 2011 está determinado por factores como: edad, género, conteo de CD4, carga viral, estado nutricional, comorbilidad, cuadro clínico”.

### 3.1.5 Operacionalización de las variables

**Tabla 1: Operacionalización de Variables**

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	CATEGORÍA/ ESCALA
EDAD	Número de años cumplidos hasta la fecha actual, desde el nacimiento	Tiempo medido en años.	Proporción: # de pacientes en cada grupo de edad / Total de pctes. Observados en cada grupo de edad.	Adulto joven: 21-24 Adulto: 25-64 Adulto mayor: >64
GÉNERO	El género sexual biológico, femenino o masculino según su acta de nacimiento.	Hombre: genitales masculinos al nacimiento Mujer: genitales femeninos al nacimiento	Proporción: # de hombres/ total de observaciones Proporción: # de mujeres/ total de observaciones	Masculino  Femenino
INDICE DE MASA CORPORAL	Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.	Peso en Kilos por cada metro cuadrado de superficie corporal	IMC Porcentaje	15 -19.9 Desnutrición I 20-24.9 Normal 25-29.9 Sobrepeso 30-34.9 Obesidad I 35-40 Obesidad II
CONTAJE DE CD4+ AL DIAGNÓSTICO DE AFECCION NEUROLÓGICA.	Los Linfocitos CD4+ son un subgrupo de linfocitos T que tienen como correceptor de señalización y adhesión a una molécula CD4+.	Cantidad absoluta de Linfocitos T CD4+ por mm <sup>3</sup> (ml) de sangre.	Contaje de Linfocitos T CD4+ por mm <sup>3</sup> (ml) de sangre	>200 201-499 >500

CARGA VIRAL AL DIAGNÓSTICO DE AFECCIÓN NEUROLÓGICA	Determinación directa de la cantidad del ARN del Virus VIH en la sangre del paciente.	Cantidad de copias de VIH-ARN por ml de plasma sanguíneo	Contaje de cantidad de copias de VIH por cada ml de plasma.	< 50 copias. 50- 100.00 copias/ml. >100.000 copias/ml
TIEMPO DE DG INFECCIÓN POR VIH	Tiempo que vive con la infección de VIH	Tiempo medido en meses.	Según escala de meses	< 12 meses 13- 24 meses 25- 48 meses > 48 meses
TIEMPO DE DIAGNOSTICO DE VIH/SIDA HASTA LA APARICIÓN DE LA AFECCIÓN NEUROLÓGICA	Número de meses transcurridos entre el diagnóstico de infección por VIH y la fecha del dg de la afección del SNC.	Tiempo medido en meses.	Según rango de meses.	< 12 meses 13- 24 meses 25- 48 meses > 48 meses
TIEMPO ENTRE EL DG DE AFECCION NEUROLÓGICA Y EL FALLECIMIENTO.	Número de días transcurridos entre el diagnóstico de afección neurológica y la fecha de fallecimiento.	Tiempo medido en días.	Según rango	
COMORBILIDAD NEUROLÓGICA.	Aparición concomitante de dos o más afecciones neurológicas en pacientes VIH/SIDA.	Si existe o no dos o más afecciones Neurológicas.		Si No

VARIABLE GENERAL	VARIABLE ESPECÍFICA	DIMENSIÓN	INDICADOR	CATEGORÍA /ESCALA
AFECCIÓN DEL SNC	ENCEFALOPATÍAS DIFUSAS (con o sin alteración del estado de conciencia).	Presencia de encefalopatías difusas.	Con conciencia preservada: -Demencia asociada al VIH. Con depresión de conciencia: Encefalitis por CMV -Encefalitis herpética - Toxoplasmosis (forma encefalítica)	SI NO
	SINDROME MENÍNGEO; porvirus(VIH, virus de la varicela zóster(VVZ), bacterias (neumococo, listeria, sífilis, mycobacterium tuberculosis), hongos (criptococo, candidasp.) e infiltración meníngea tumoral.	Meningitis	Rigidez de nuca Kerning Brudsinszy Alza térmica	SI NO
	LESIONES FOCALES CEREBRALES (Infecciones oportunistas, tumores primarios y secundarios, lesiones desmielinizantes y accidentes cerebrovasculares).	-Toxoplasmosis cerebral. -Linfoma primario del SNC. Leucoencefalopatíamultifocal progresiva. Criptococosis		SI NO

### **3.1.6 Diseño del Estudio**

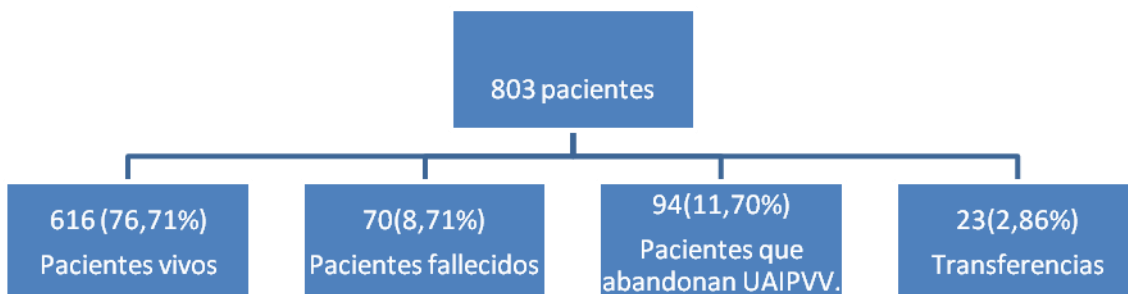
#### ***3.1.6.1 Tipo de estudio***

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo, y analítico.

#### ***3.1.6.2 Universo y Muestra***

El universo abarcó a todos los pacientes con afecciones del sistema nervioso central de la Unidad de Atención Integral de PVV, del Hospital Enrique Garcés, que fueron atendidos durante el periodo Enero del 2005 a Diciembre del 2011.

Se realizó la revisión de los 803 pacientes por 75 meses. El tiempo de supervivencia se calculó desde la fecha del diagnóstico de la afección del sistema nervioso central hasta la fecha de cierre del estudio (31/11/12). De la recolección de datos se obtuvo un número de 71 pacientes y al cierre del estudio habían fallecido 30% de los pacientes (n=21) y seguían con vida 70% (n=50).



1.- Diagrama de flujo de pacientes

### ***3.1.6.3 Unidad de Estudio:***

La unidad de estudio de la presente investigación, corresponde a cada paciente VIH positivo, con afecciones del sistema nervioso central, que fue atendido en la Unidad de Atención Integral de PVV del servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés, escogidos de acuerdo a lo señalado en los criterios de inclusión y exclusión.

#### INCLUSIÓN:

- Pacientes que pertenezcan a la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés, vivos, transferidos, abandono y fallecidos que cumplan con los criterios clínicos de enfermedad neurológica.
- Pacientes con o sin tratamiento antirretroviral.
- Pacientes con clínica de afecciones del sistema nervioso central.

#### EXCLUSIÓN:

- Pacientes que no cumplan los criterios clínicos de enfermedad neurológica.
- Pacientes que no pertenezcan a la Unidad de Atención Integral de PVV del H.E.G.
- Pacientes sólo con manifestaciones del sistema nervioso periférico.
- Pacientes pediátricos, menores de 14 años 11 meses, 29 días.

#### ***3.1.6.4 Método de muestreo:***

Los sujetos a incluirse en el presente estudio fueron escogidos de manera aleatoria simple hasta completar el tamaño muestral calculado.

### 3.1.6.5 Cálculo de la muestra:

Se incluyó como universo a todos los pacientes de la Unidad de Atención Integral de PVV con afecciones del sistema nervioso central, en el periodo del 2005-2011, previo al cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. Se usará la siguiente fórmula de cálculo muestral a partir de la prevalencia obtenida del reporte de Korálnik y col. (2005).

#### Cálculo muestral a partir de una prevalencia:

$$n = \frac{N * Z_a^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_a^2 * p * q}$$

$$n = \frac{686 * 1.96^2 * 0.10 * 0.90}{0,05^2 * (686 - 1) + 1.96^2 * 0.10 * 0.90}$$

$$n = \frac{273}{2.0581}$$

$$n = 98$$

En donde:

- $Z_a^2 = 1.96^2$  (ya que la confiabilidad es del 95%)
- $p =$  proporción esperada (en este caso  $9\% = 0.09$ )
- $q = 1 - p$  (en este caso  $1 - 0.09 = 0.91$ )
- $d =$  precisión (en este caso deseamos un 5%)
- $N =$  población finita ( 686 pacientes)

- Ajuste de cálculo muestral para población finita:

$$n' = \frac{n}{1 + \frac{n}{N}}$$

$$n' = \frac{98}{1 + \frac{98}{686}}$$

$$n' = \frac{98}{1.14}$$

$$n' = 85.$$

### ***3.1.6.6 Procedimientos de recolección de información:***

Se recogieron datos de la revisión de la Historia Clínica; nota de ingreso, notas de evolución, reporte de estudios de laboratorio y de imagen (CD4, carga viral, Tomografía cerebral, imagen por resonancia cerebral).

### **3.1.7 Plan de análisis de datos:**

La información que se recogió, se depuró y se ingresó en una base de datos. La supervivencia se calculó por el método de Kaplan Meier y el test de long-rank. De igual manera se realizó medidas de tendencia central y de dispersión para el análisis de las variables cuantitativas y porcentajes para el análisis de las variables cualitativas.

El análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó mediante la utilización del programa informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences. Chicago-II).

Se analizó la correlación entre la supervivencia de los pacientes con infecciones neurológicas de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés y el conteo de CD4+; carga viral; terapia antirretroviral; tiempo de uso de terapia antirretroviral; antecedente de enfermedad oportunista; edad y género.

Se escogió las variables independientes que en el estudio de Kaplan Meier se obtengan con significancia estadística y se someterán al estudio estadístico de Modelo de riesgos proporcionales de Cox (Coeficiente de la variable (B), Exponencial del coeficiente (Exp)).

### **3.2 ASPECTOS BIOETICOS:**

El presente estudio cuidó del respeto a la dignidad de la persona humana, que es el tema central en los actuales debates de Bioética, y en general de toda ética social contemporánea.  
(28)

Teniendo en cuenta quien es la persona, el estudio, tiene presente los principios fundamentales que tienen que guiar el comportamiento bioético:

1. La vida humana tiene un valor absoluto e inviolable.
2. Existe un nexo inseparable entre la vida-verdad-libertad.
3. Conocer para curar, no para manipular.

4. No todo lo que es técnicamente posible es moralmente admisible.
5. Las leyes de los Estados deben tutelar el bien de las personas.
6. Principio de la acción de doble efecto.

Se respetó la confidencialidad de la información recopilada de las historias clínicas de los casos incluidos en este estudio.

### **3.3 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS:**

#### **a.- Recursos necesarios**

Factores técnicos

Factores sociales

Factores económicos

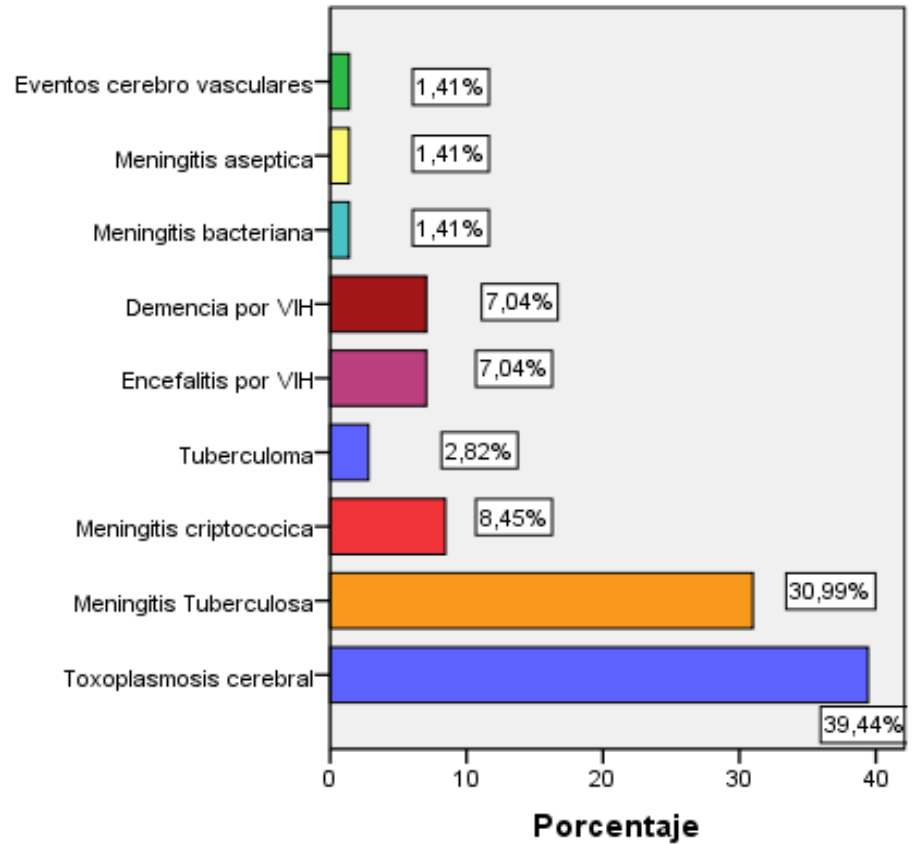
## **4 CAPÍTULO IV**

### **4.1 RESULTADOS**

#### **AFECCIONES NEUROLÓGICAS DEL S.N.C.**

La prevalencia de las afecciones neurológicas en pacientes VIH/SIDA de la Unidad de atención integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período 2005- 2011 fue de 8,84% (n=71). Dentro de estas la Toxoplasmosis cerebral y la meningitis tuberculosa con una frecuencia del 39,44% y del 30,99% respectivamente, fueron las más prevalentes. En menor porcentaje se encuentran otras enfermedades como meningitis por criptococo con 8,45%, demencia por VIH y encefalitis por VIH con el 7,04% cada una, tuberculoma con el 2,81% y en rangos menores enfermedades como meningitis aséptica, meningitis bacteriana y el evento cerebro vascular con 1,41% cada una. (Gráfico N 1).

Gráfico 1: Distribución porcentual de pacientes según su diagnóstico.

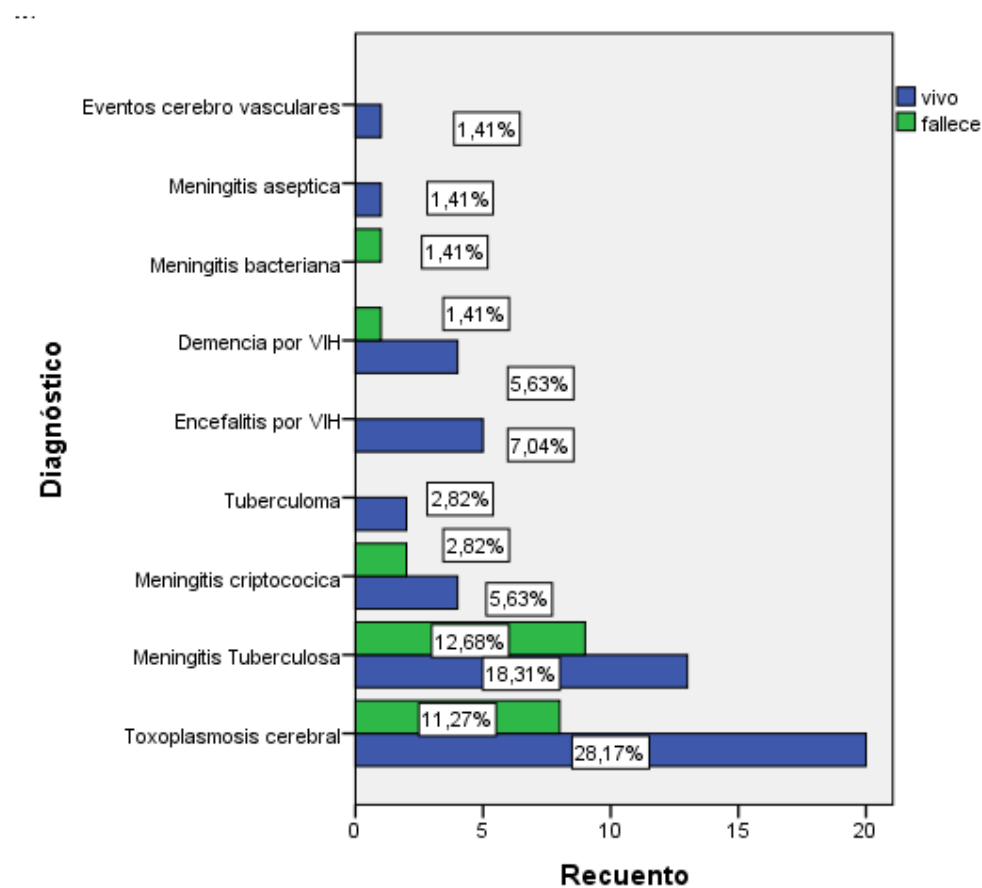


Elaboración: El autor  
Fuente: Base de datos del estudio.

Del intervalo de meses entre el diagnóstico de VIH y el de afección del sistema nervioso central, se observó que el diagnóstico de infección por VIH se da a propósito de la manifestación neurológica.

El mayor porcentaje de fallecidos se encuentra en el grupo de pacientes con Meningitis tb y toxoplasmosis con 11,27% y 12,68% respectivamente. Le sigue la meningitis criptococica con 2,82%. (Gráfico N° 2).

Gráfico 2: Distribución porcentual de pacientes vivos y fallecidos según diagnóstico.



Elaboración: El autor  
Fuente: Base de datos del estudio.

Al estudiar la influencia de los diagnósticos sobre la supervivencia de pacientes VIH/SIDA, se obtuvo una media de supervivencia la toxoplasmosis cerebral es de 55 meses (IC al 95% 42,21-68,52), en la meningitis TB una media de supervivencia de 39.96 meses (IC al 95% 26,68-53,25), meningitis por criptococo una media de supervivencia de 56 meses (IC al 95% 25,06-87,64) y de las otras enfermedades (demencia por VIH, encefalitis viral, tuberculoma, meningitis bacteriana, meningitis aséptica, evento cerebro vascular) una media de supervivencia de 72 meses (IC al 95% 58,65-87,21). (Tabla 1)

**Tabla 2 Tiempo medio de supervivencia según diagnósticos.**

Diagnóstico	Meses	IC al	95%
Toxoplasmosis cerebral	55,37	42,21	68,52
Meningitis TB	39,96	26,68	53,25
Meningitis por criptococo	56,33	25,02	87,64
Otros	72,93	58,65	87,21

Elaboración: El autor.

Fuente: Base de datos del estudio.

El Log Rank reporta un valor de 0,38.

## COMORBILIDADES

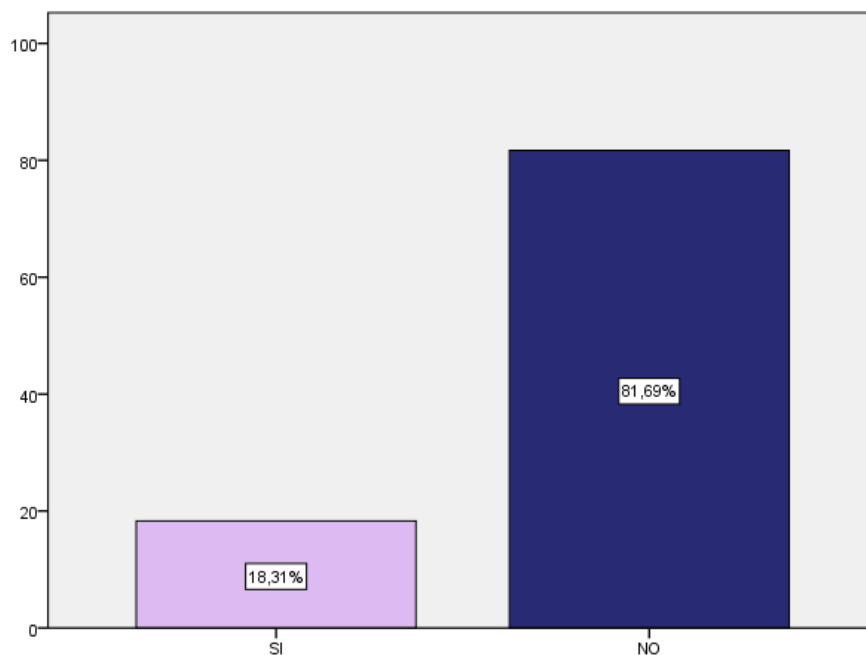
Por comorbilidad se designó a la presencia de 2 o más afecciones del sistema nervioso central.

Se obtuvo un porcentaje del 18,31%(n=13) para el SI y 82%(n=58) para NO presencia de

comorbilidad. De las comorbilidades la asociación más frecuente fue entre toxoplasma-tuberculosis meníngea con un 6% (n=4), seguida de la combinación toxoplasma-tuberculoma con un 4% (n=2). Se obtuvo una media de supervivencia para los que si presentaron comorbilidades de 61,50 meses y para los que no de 64,85 meses.

El resultado de Log Rank es de 0,564.

**Gráfico Nº 3 Distribución porcentual de la comorbilidad.**



Elaboración: El autor

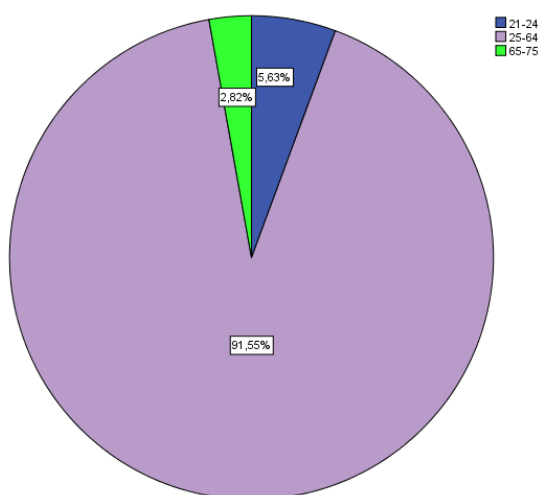
Fuente: Base de datos del estudio.

## DATOS DEMOGRÁFICOS

### EDAD

Con respecto a la edad se obtuvo que el 50% de los pacientes tenían 35 años, la edad más frecuente fue de 30 años con una desviación mínima de 20 y máxima de 69. El mayor porcentaje se encontró en grupo de pacientes adultos 90.15 % (n= 64), seguido por los adultos jóvenes 7.04% (n=5) y los adultos mayores 2.82% (n=2) (Gráfico 4 y 5)

Gráfico 4 Distribución porcentual de pacientes según edad.



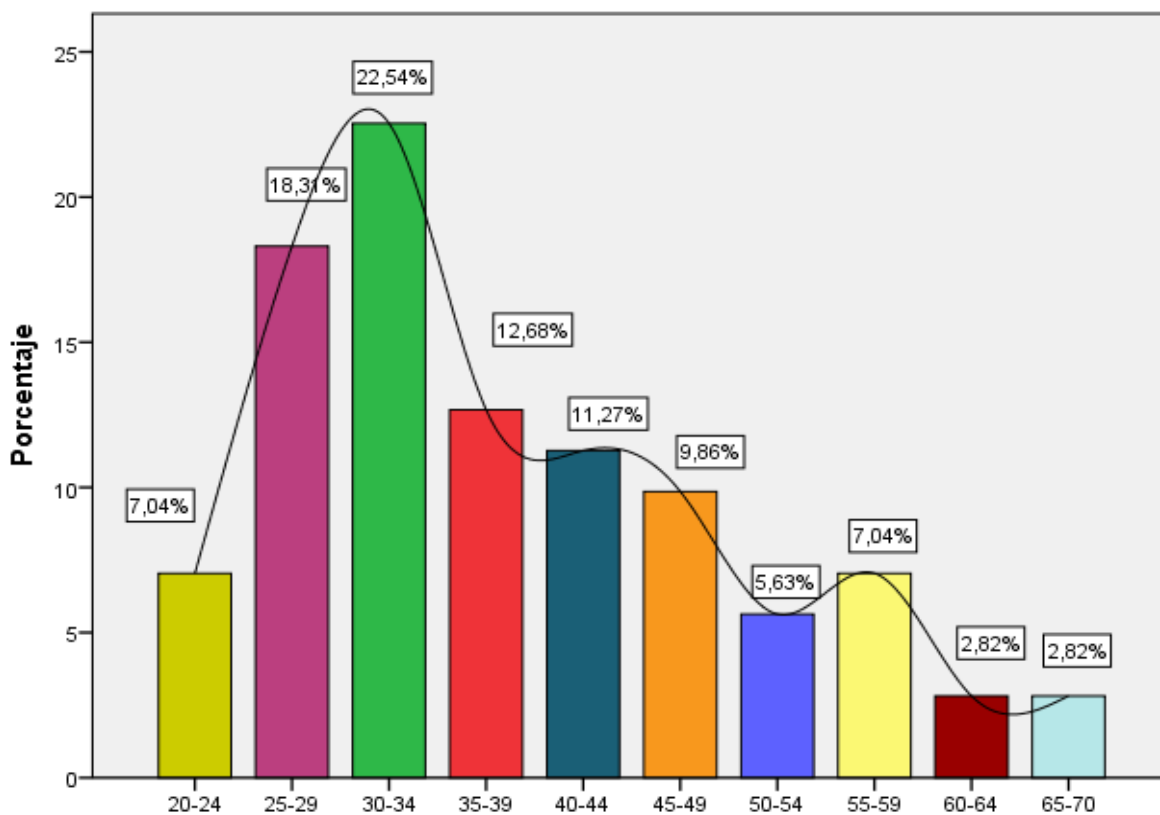
Elaboración: El autor.

Adulto joven: 21-24

Adulto: 25-64

Adulto mayor: >64

Gráfico N 5 Distribución porcentual de prevalencia pacientes según edad.

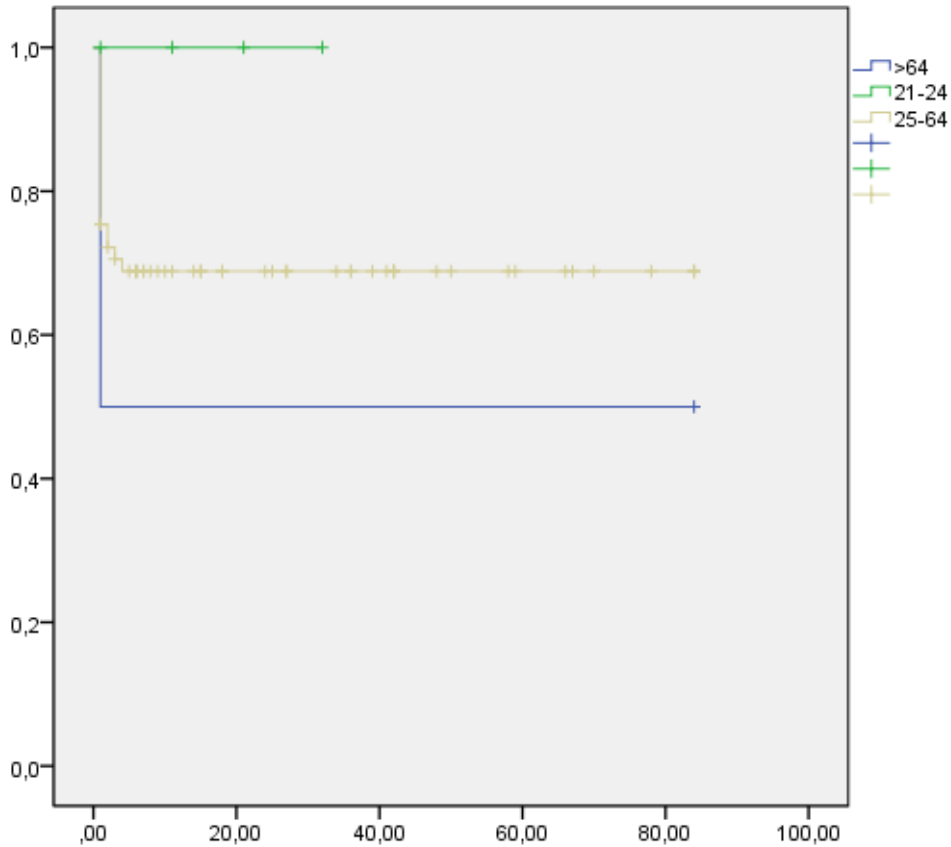


Fuente: Base de datos del estudio.  
Rangos de edad según OMS.

El tiempo medio de supervivencia en el adulto joven es de 69,25 meses con un IC al 95%(60,31-78,18), en el adulto de 56 meses con un IC al 95%(40,72-71,28), en el adulto mayor de 9,50 meses con un IC al 95%(0- 21,28).

La proporción acumulada de supervivencia en los adultos al mes del 75 %, y en los adultos mayores del 50%.

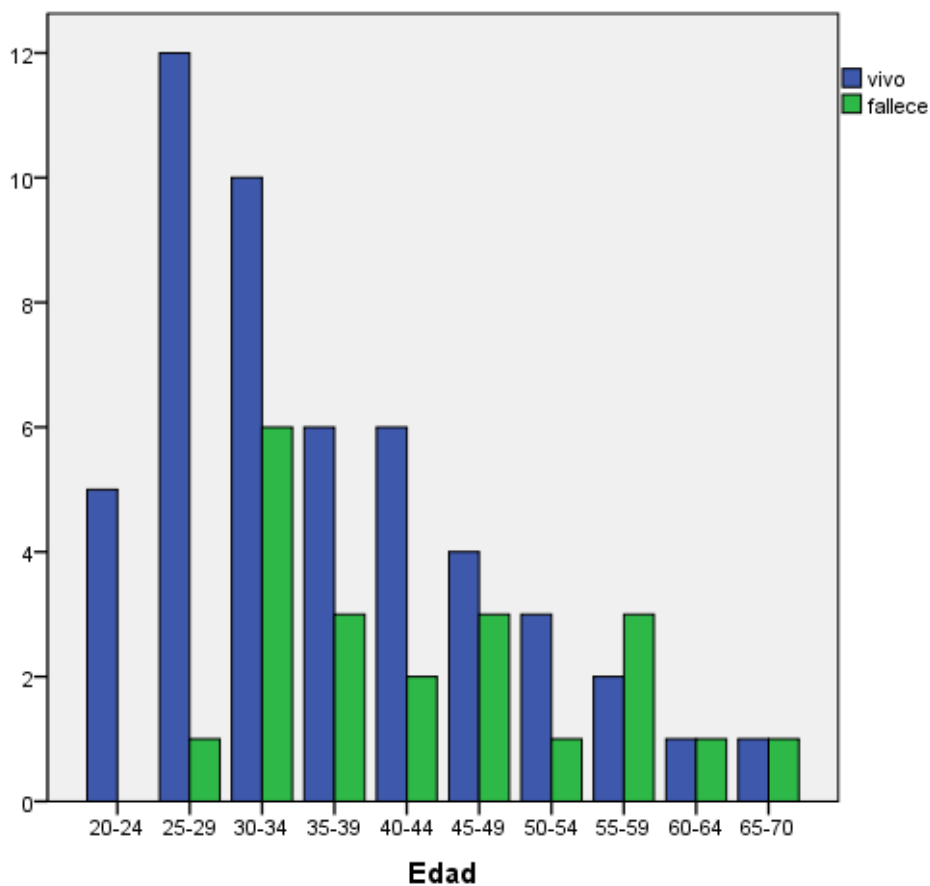
Gráfico N 6 Proporción acumulada de supervivencia según edad.



Elaboración: El autor.  
Fuente: Base de datos del estudio.

Cuando se realiza una estandarización con rangos de edad de 5 años se observa que el 95% (n=20) de pacientes fallecidos se encuentra en el grupo de los adultos y en el adulto mayor es del 5% (n=1). No hay fallecidos en el grupo de adultos jóvenes. Gráfico N° 7.

Gráfico N 7 Distribución de pacientes según intervalos de edad.



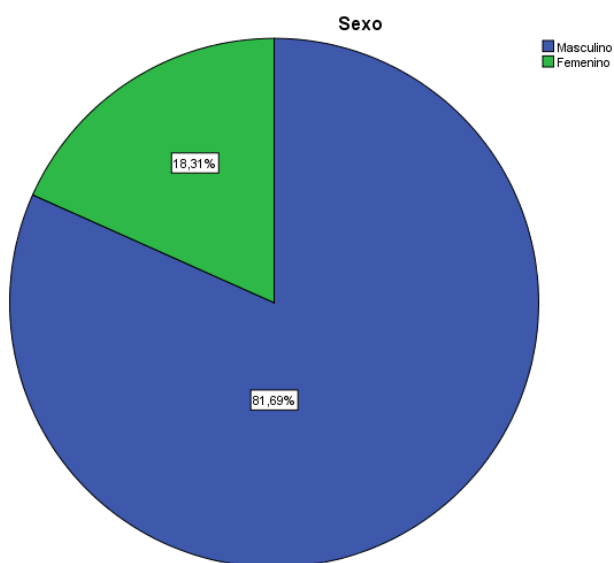
Elaboración: El autor.

En la comparación de curvas entre edades, el valor del Log Rank(Mantel Cox) es de 0,27.

### Prevalencia según género Género

Los varones con 81,69% (n=58) y las mujeres 18,3% (n=13). Ver grafico 8.

Gráfico N° 8 Distribución porcentual según sexo.



Elaboración: El autor

Fuente: Base de datos del estudio.

En relación a la proporción acumulada de supervivencia, tenemos que, en varones es 79 % al mes y en mujeres es 61%. La media de supervivencia en los varones es de 81,38 meses con IC al 95% (68,91- 93,84) y en la mujer de 38,23 meses (IC al 95% 19,57- 56,88).

La comparación de las curvas de supervivencia con el método Log Rank, muestra una significancia de 0,14.

### Índice de Masa Corporal

Con respecto al factor pronóstico índice de masa corporal, se tiene una mediana de 21, moda de 18. El IMC de 18,85 se encuentra en el percentil 25, el IMC de 21,60 en 50 y el IMC de 23,87 en 75.

De los pacientes fallecidos, 17% (n=8) se encuentran en el rango de IMC de entre 15-19.9.

La proporción acumulada de supervivencia en el rango de IMC 15-19.9 al mes es del 75%.

En pacientes con IMC de entre 20-24.9, se presenta una proporción acumulada de supervivencia del 90% al mes.

Los pacientes con IMC entre 25-29.9 presentan al mes una proporción acumulada de supervivencia del 87%.

En la tabla 3 se observa el resultado de la prueba de igualdad de distribución de supervivencia para los diferentes niveles de IMC y se tiene un valor de 0,024.

**Tabla 3 Prueba de igualdad de distribución de supervivencia para el IMC.**

Comparaciones	Sig.
globales	
Log Rank(Mantel Cox)	0.024

Elaboración: El autor.

Fuente: Base de datos del estudio.

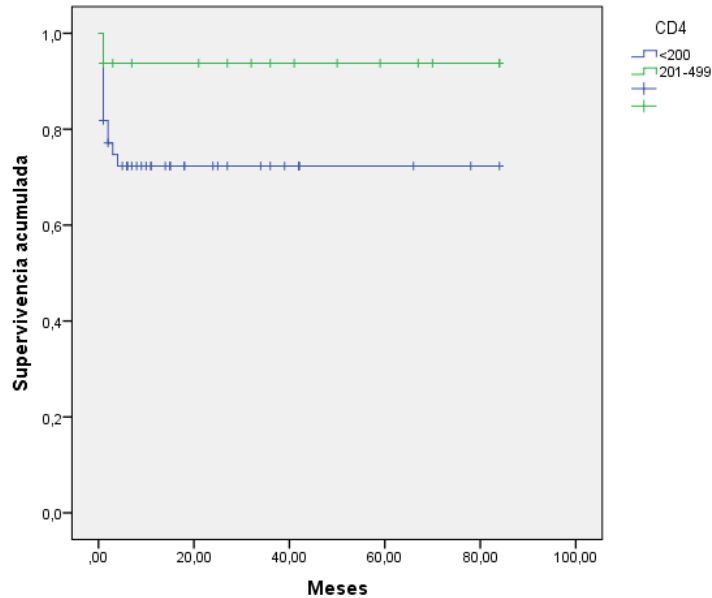
### **CD4+**

Se estudió el valor de CD4+ en relación al tiempo de supervivencia. Se realizó la estratificación de CD4+ en: menos de 200 cél/μl , de 200 a 499 cél/μl y mayores a 499 cél/μl

Se tiene una media de 143, una mediana de 96 cél/μl y una moda de 28 cél/μl . En el grupo con CD4+ menos de 200 el tiempo de supervivencia fue de 62 meses, con un IC del 95 % (50,89-72,21). Cuando los CD4+ se encontraron entre 201 y 499, la media de supervivencia fue de 68,78 meses con intervalo de confianza al 95%( 58,93-78,63). En el grupo de pacientes con CD4+ mayores a 499, no se registraron fallecimientos.

En el gráfico N° 10 se observa la supervivencia acumulada en relación al conteo de CD4.

Gráfico N° 9 Supervivencia acumulada en relación al conteaje de CD4.



Elaboración: El autor.

Fuente: Base de datos del estudio.

Al realizar la prueba de Log Rank se obtiene un valor de 0,026

## CARGA VIRAL

En relación a los hallazgos de Carga viral, se encuentra una media de 320.235 (Log 10: 5,50).

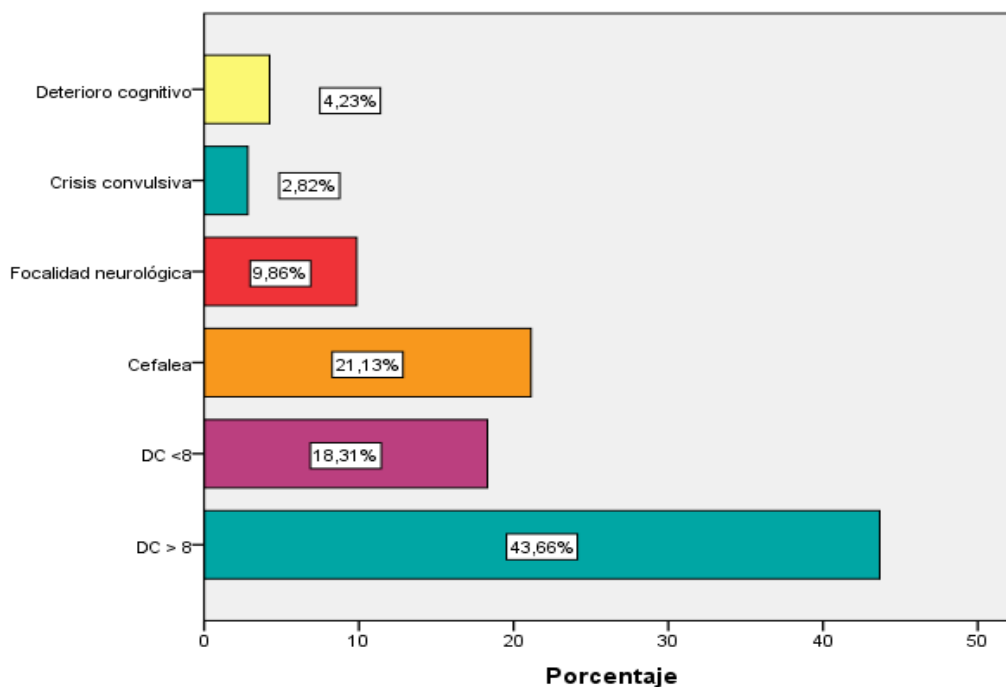
El valor de 1.209(log 10: 3.08) está en el percentil 25, 179.796(Log 10: 5,25) está en el percentil 50 y 615.589(Log 10: 5,78) en el percentil 75. El valor de Log Rank es mayor de 0,05.

## Cuadro clínico

Se escogieron los síntomas más frecuentes de las historias clínicas entre los pacientes con afecciones neurológicas y VIH/SIDA. El signo más relevante fue el deterioro de conciencia Se

hizo la división entre pacientes con Glasgow menor a 8 y mayor de 8 debido a la diferencia marcada en la evolución de cada uno con respecto a su supervivencia.

Grafico N° 10 Distribución porcentual según manifestación clínica.



Elaboración: El autor

DC: Deterioro de conciencia.

Fuente: Base de datos del estudio.

Se obtuvo una media de supervivencia en los pacientes con cuadro clínico de deterioro de conciencia (Glasgow mayor de 8) de 71 meses y en los pacientes con deterioro de conciencia (Glasgow <8) la media de supervivencia de 1 mes. Entre los otros síntomas (cefalea, focalidad neurológica, deterioro cognitivo, convulsiones) se reporta una media de 67 meses. (Tabla 3).

Tabla Nº 4 Meses de supervivencia para el cuadro clínico del paciente.

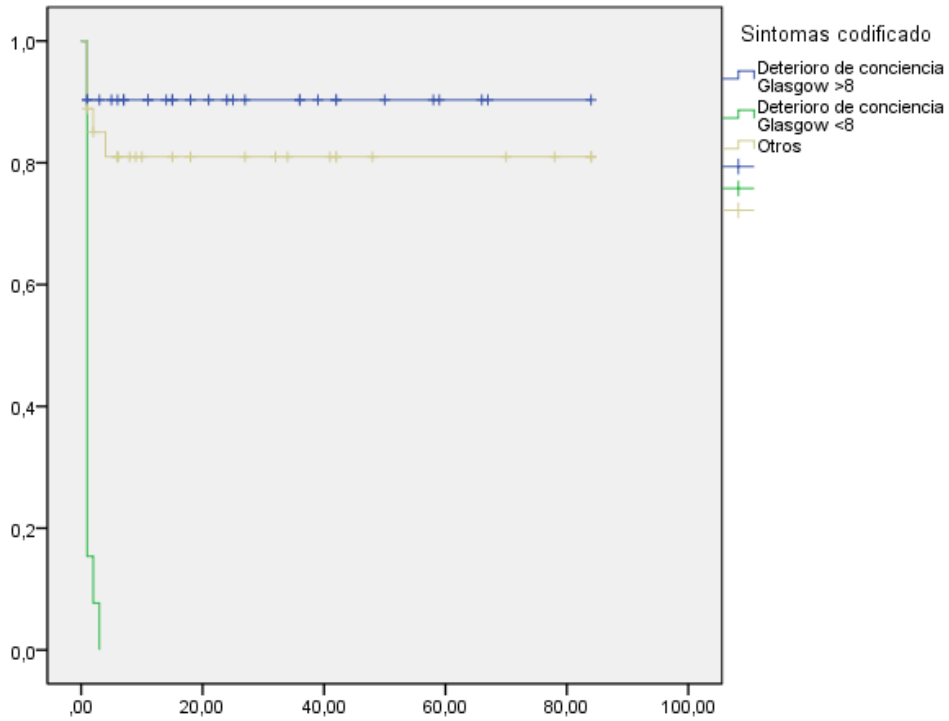
Síntomas	Meses	IC al	95%
D.C. Glasgow < 8	75,96	67,32	84,60
D.C. Glasgow > 8	1,23	0,90	1,55
Otros	68,37	56	80,7

Elaboración: El autor.

Fuente: Base de datos del estudio.

El grupo con deterioro de conciencia y Glasgow mayor a 8, presentaron al mes una proporción acumulada de supervivencia del 96%, en cambio los pacientes con deterioro de conciencia Glasgow menor a 8 presentan al mes una proporción acumulada de supervivencia del 0%. Los pacientes que presentan otros síntomas (crisis convulsiva, deterioro cognitivo, hemiparesia, cefalea) tienen al mes casi la misma proporción acumulada de supervivencia que los pacientes con Glasgow mayor a 8, 95%.

Grafico N° 11 Proporción acumulada de supervivencia.



Elaboración: El autor.

Fuente: Base de datos del estudio.

La Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia, Log Rank, para los síntomas tiene una significancia menor a 0,05(Tabla 8)

Tabla N° 5 Prueba de igualdad de distribución de supervivencia para el cuadro clínico del paciente.

Comparaciones globales	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	0.000

Elaboración: El autor

Fuente: Base de datos del estudio.

Uno de los objetivos del estudio fue establecer el tiempo promedio de supervivencia en los pacientes de la Unidad de atención integral de PVV con afecciones del sistema nervioso central, del Hospital Enrique Garcés durante el período 2005- 2011.

Con la base de estudio de 71 pacientes se obtuvo una mediana de supervivencia 59 meses para los pacientes con afecciones neurológicas.

Tabla N° 6 Mediana de meses de supervivencia.

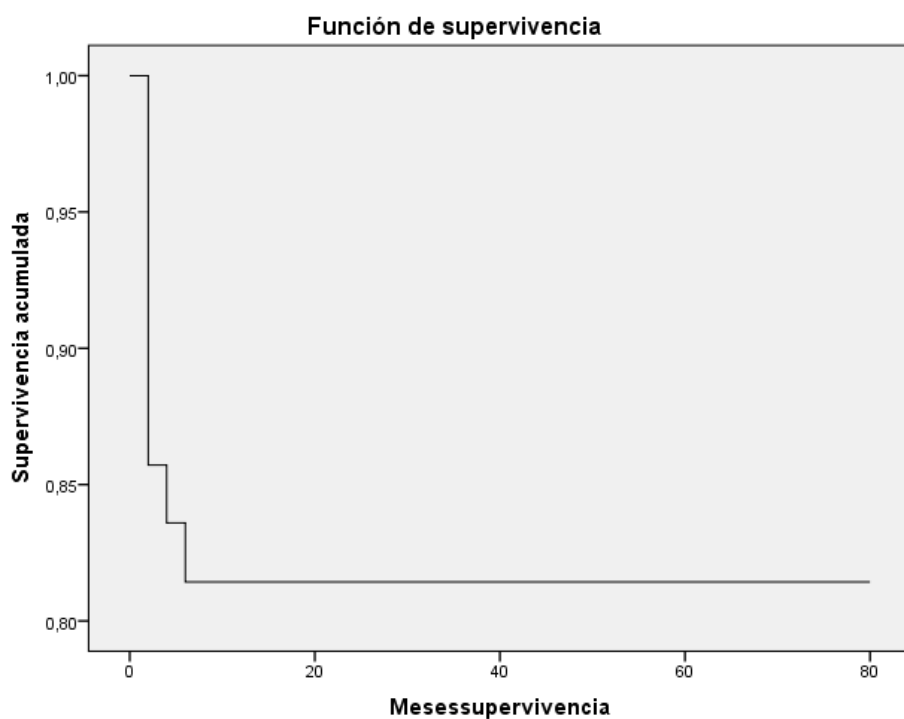
	Meses	IC al	95%
Media de supervivencia	64,85	56.48	73.20

Elaboración: El Autor

Fuente: Base de datos del estudio.

En la curva de supervivencia se observa que el evento (fallecimiento) se presenta en los primeros meses y luego se mantiene en línea recta debido a que todos los demás pacientes son vivos (Gráfico N° 12).

Gráfico 12: Supervivencia de pacientes con afecciones del SNC de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Dr. Enrique Garcés 2005-2011



Elaboración: El autor.

Fuente: Base de datos del estudio.

Al mes existe una proporción acumulada de supervivencia del 86%, a los 2 meses del 98%, a los 4 meses del 97%.

### **Análisis multivariante. Modelo de riesgos proporcionales de Cox.**

En el análisis multivariante se realizó el estudio tanto del coeficiente de la variable y del exponencial del coeficiente con los siguientes resultados:

Tabla Nº 7 Coeficiente de la Variable.

	<b>Coeficiente de la Variable</b>	<b>Interpretación</b>
<b>CD4 &lt;200mm<sup>3</sup></b>	<b>1,032</b>	<b>Factor de riesgo.</b>
<b>Deterioro de conciencia con Glasgow mayor a 8.</b>	<b>-0.986</b>	<b>No factor de riesgo.</b>
<b>Deterioro de conciencia con Glasgow menor a 8.</b>	<b>2.550</b>	<b>Factor de riesgo.</b>
<b>IMC de 15-19.9</b>	<b>0.189</b>	<b>Factor de riesgo.</b>

Elaboración: El autor.

Tabla N° 8 Exponencial del coeficiente (B).

	<b>Exponencial del coeficiente</b>	<b>Interpretación</b>
<b>CD4 &lt; 200mm<sup>3</sup></b>	<b>2,80</b>	<b>Factor de riesgo.</b>
<b>Deterioro de conciencia con Glasgow mayor a 8.</b>	<b>0.37</b>	<b>No factor de riesgo.</b>
<b>Deterioro de conciencia con Glasgow menor a 8.</b>	<b>12.80</b>	<b>Factor de riesgo.</b>
<b>IMC de 15-19.9</b>	<b>1.20</b>	<b>Factor de riesgo.</b>

Elaboración: El autor.

## 5 CAPITULO V

### DISCUSIÓN

El objetivo principal del estudio fue determinar factores pronósticos de supervivencia como: edad, género, conteo de CD4, carga viral, estado nutricional, comorbilidad, cuadro clínico, en pacientes con afecciones del sistema nervioso central de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período 2005-2011.

Son algunos los factores pronósticos identificados en el seguimiento de los pacientes con VIH/SIDA y afecciones del sistema nervioso central, aunque no todos han sido validados y reconocidos como tales en las diferentes series de pacientes. Con respecto a las afecciones neurológicas en pacientes VIH/SIDA se obtuvo una prevalencia de las afecciones neurológicas del 8,84% (n=71). Este dato difiere de la prevalencia que reporta Patel y col. (2012) en un estudio realizado en la India, con un porcentaje de 30% en afecciones directas del VIH sobre el SNC y de 70% en afecciones secundarias como las infecciones oportunistas. En países industrializados como Canadá se reporta una prevalencia de infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH/SIDA de 7,5%. Este bajo porcentaje en este estudio puede deberse a un subdiagnóstico de algunas de las patologías.

Entre las más prevalentes; Toxoplasmosis cerebral con una frecuencia del 38%, meningitis tuberculosa con 30%. Este dato nos debería orientar hacia el inicio de tratamiento empírico ante la sospecha clínica de estas enfermedades hasta confirmar con métodos diagnósticos complementarios. En menor porcentaje se encuentran otras enfermedades como meningitis por

criptococo, demencia por VIH, encefalitis por VIH con el 8%, tuberculoma con el 4% y como meningitis aséptica y el evento cerebro vascular con el porcentaje más bajo. Este resultado coincide con otras latitudes de Latinoamérica como Brasil y Colombia y con estudios realizados en África. En Colombia se reporta a la Encefalitis por *Toxoplasma gondii* con un (56%), criptococosis meníngea (38,9%) y tuberculosis meníngea (4,6%). En Etiopía Berhe y col. reportan una prevalencia de: Toxoplasmosis Cerebral; 36,6%, meningitis tuberculosa: 22,5%, meningitis criptocócica de 22,2% y meningitis bacteriana 6,9%. Resaltando que la encefalopatía por VIH y la leucoencefalopatía multifocal progresiva eran raros en estos pacientes. En el estudio MACS (EEUU) se observó una disminución de la tasa de incidencia de algunas enfermedades neurológicas como toxoplasmosis, meningitis criptocócica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfoma del SNC mientras que la tasa de incidencia de la demencia por VIH, se mantiene. Este hecho se puede explicar por el escape del virus hacia el sistema nervioso central que se da posterior a la reactivación inmune. En el presente estudio hay una baja prevalencia de demencia por VIH, que puede ser debido a una subestimación del diagnóstico, ya que no todos los pacientes fueron valorados para esta patología.

Las diferencias entre las patologías prevalentes en Latinoamérica y las de América del norte y Europa son evidentes. El predominio de enfermedades oportunistas en los primeros se debe a la prevalencia alta de estas enfermedades en la población general y a las malas condiciones sanitarias. Al contrario se ha observado una disminución importante de la incidencia de infecciones oportunistas del sistema nervioso central en los países industrializados. Esto se

debe a un diagnóstico más temprano sin deterioro inmunológico importante y al acceso universal a la terapia antirretroviral de gran actividad.

Como ya se mencionó en resultados la media de supervivencia de toxoplasmosis cerebral es mayor que la de meningitis tb. Si bien al observar los datos el Log Rank no es estadísticamente significativo, al observar los datos, la toxoplasmosis tiene mejor supervivencia teniendo como limitante las comorbilidades.

Al determinar la prevalencia de afecciones del sistema nervioso central en relación a la edad, se obtuvo que la frecuencia máxima se registró a los 30 años. Este dato se asemeja a otros estudios, como el realizado por Singh y col. (2011) en la India. Analizaron las complicaciones neurológicas en la última etapa de los pacientes hospitalizados con infección por VIH y reportaron una prevalencia media de edad en hombres de 40,98 años y en mujer de 40,88. Tesfaye B. y col. (2012) y col. en Etiopía investigaron el patrón y los predictores de mortalidad de los pacientes VIH / SIDA con manifestaciones neurológicas obteniendo una presentación media de edad de 34,6 años. Este dato es relevante, ya que la mayor prevalencia de las afecciones del sistema nervioso central se da en personas económicamente activas y puede originar en un futuro cercano un impacto en la economía de estos países. En el análisis de comorbilidades se observa que el porcentaje más alto 82% no presenta comorbilidades. Sin embargo, pese a que el porcentaje de presentación de comorbilidades es bajo, vale la pena pensar considerarlas ya que ello posibilita un mejor diagnóstico y consecuentemente un tratamiento y pronóstico más adecuados, sobre todo considerando de las comorbilidades que se presentan mayormente son TB/toxoplasmosis.

Cuando se determinó la supervivencia en relación al género, los hallazgos mostraron una mayor mortalidad en varones (78%), lo que era predecible considerando que la proporción de

hombres con afecciones neurológicas y VIH/SIDA es mayor tanto a nivel general como enfocado en las afecciones neurológicas. Así lo reporta un estudio realizado sobre infecciones oportunistas del sistema nervioso central de Lizarazo y col (2006) que muestra una prevalencia de 72,5% (n=95) en hombres y 27,5%(n=36) en mujeres. Este predominio de los hombres puede deberse también a la consulta tardía que les predispone a un estado de inmunodepresión más avanzado.

Cornell Morna y col. (2012) realizaron un análisis en Sudáfrica en el periodo 2002-2009. Compararon las diferencias de género en la mortalidad entre los pacientes VIH + en tratamiento antirretroviral. Concluyeron que los hombres infectados con VIH tienen una mayor mortalidad en tratamiento antirretroviral de las mujeres en los programas de Sudáfrica. Esto se contrapone a los resultados obtenidos por Braga, Cardoso y col. (2007) que compararon la supervivencia entre los hombres y mujeres que viven con VIH en Sao Paulo, en una cohorte de 1.072 pacientes. Mostrando al género femenino como un factor predictivo de mortalidad. Pero las razones de estas diferencias de género en la supervivencia todavía no quedaron esclarecidas en su totalidad.

Como pudimos observar en los resultados el tiempo de supervivencia en los hombres es de 65,8 meses y en las mujeres es de 52,75. En la comparación de curvas de supervivencia con el método Log Rank, no hay significancia estadística (0,577) por lo que concluimos que este factor no es pronóstico de supervivencia. La no relevancia estadística como factores predictores de supervivencia, de la edad y género, concuerda con el estudio Alberta realizado en Canadá (2010) que estudió la supervivencia de pacientes VIH+ y enfermedad neurológica. Con respecto al IMC, el mayor porcentaje de fallecidos se encuentra en el rango de pacientes con IMC entre 15-19.9 con 17% (n=8). Se observó una disminución de la proporción

acumulada de supervivencia en los rangos de los extremos, tanto con el IMC de 15-19.9 como en el 25-29.9 (sobrepeso). El IMC con una prueba de igualdad de distribuciones es significativa 0,024. Según múltiples referencias de la literatura la desnutrición influye en la supervivencia de los pacientes. Paton NI y col. (2006) en Singapur, estudiaron el impacto de la desnutrición en la supervivencia; donde concluyeron que la desnutrición en el momento de iniciar el TARGA se asoció significativamente con una menor supervivencia, con un riesgo de muerte seis veces mayor en comparación con los pacientes con un buen estado nutricional; sin embargo los autores consideran la posibilidad de que éste no sea el único factor determinante de una mayor mortalidad. Otro estudio realizado en Camboya por Argemi X. y col. (2012) describieron como resultado que la desnutrición podría ser un factor de riesgo importante e independiente de muerte.

Nuestro hallazgo de menor tiempo de supervivencia en pacientes con sobrepeso, no concuerda con datos de la literatura y es un factor que debería ser estudiado mejor.

En relación al hallazgo de que la mayor mortalidad se encontró con CD4+ cél/ $\mu$ l más bajos, en pacientes con conteo de menos de 200+ cél/ $\mu$ l el tiempo de supervivencia es de 66 meses y en el grupo de 201-499 la media de supervivencia es de 103 meses.

La prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia muestra significativa estadística (0,048) y concuerda con varios estudios como el de Vivithanaporn y Cols. (2010) efectuado en Canadá, cuyos resultados describen que a pesar de la disponibilidad de TARGA en ese país, el nivel de CD4+ al diagnóstico de la patología neurológica es un fuerte predictor de enfermedad neurológica en pacientes VIH/SIDA. Biadgilign y col (2012) en Etiopía concluyen que el conteo de CD4+ menor a 200 cél/ $\mu$ l es un predictor independiente de mortalidad en paciente VIH/SIDA con manifestaciones neurológicas. Esta influencia del

contaje de CD4 como factor pronóstico de supervivencia se debe a que su disminución causa un deterioro de las actividades de las demás células involucradas en la respuesta inmune.

En el estudio de la carga viral se obtuvo que este factor no es estadísticamente significativo para la supervivencia de los pacientes. En contraste Vivithanaporn y Cols. (2010) hablan de un aumento de la viremia en los pacientes con VIH + afecciones neurológicas. Lavreys y col. (2006) describieron que entre mujeres de Kenia a mayor carga viral existe una progresión más rápida a la muerte.

Cuando se analizaron los signos clínicos se concluyó que el signo que más predice mortalidad es el Glasgow. Hallazgo que es estadísticamente significativo. La prevalencia estuvo distribuida en pacientes con Glasgow mayor de 8 con 43,66%, cefalea con 21,13%, deterioro de conciencia y Glasgow menor de 8 con 18,31%, focalidad neurológica 9,85% y otros síntomas como las crisis convulsivas, deterioro cognitivo suman 7%.

Los pacientes con deterioro de conciencia y Glasgow mayor a 8, presentaron a los tres meses una proporción acumulada de supervivencia del 90% y con Glasgow menor a 8 a los 11 meses una proporción acumulada de supervivencia del 15%, es decir, una alta probabilidad de muerte. En la distribución porcentual entre vivos y fallecidos, en los pacientes con deterioro de conciencia y Glasgow menor a 8 todos fallecen.

La prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia es significativa 0,000.

Con respecto a la supervivencia existen pocos datos estadísticos. Sucede lo contrario con la mortalidad. En el 2008 se hablaba de un número estimado de defunciones causadas por el sida de 2.000.000 de personas. En el 2009 Rusia era uno de los países con la mayor tasa de mortalidad por el SIDA, después de África subsahariana y la India. En un contexto general Crum y col. (2006) reportan que la tasa de mortalidad entre personas infectadas con VIH de

Estados Unidos sigue disminuyendo a pesar de la resistencia a los antirretrovirales<sup>31</sup> y por lo tanto la supervivencia ha aumentado.

En África del Sur se reporta una disminución del 18% de las muertes relacionadas con el SIDA, fallecieron 610.000 en el 2009 en comparación con 740.000 cinco años antes. En Botswana la cobertura de la terapia antirretroviral supera el 90%, se calcula que el número anual de muerte se redujo a la mitad. En Kenia la mortalidad cayó un 29% entre el 2002 y 2007. (34) En Ecuador la mortalidad por VIH/SIDA presenta un aumento llegando a un valor en el 2009 de 2.200 personas fallecidas. Al inicio se hablaba de un descenso entre el 2001 y el 2007 de aproximadamente el 70% (n=210) en la mortalidad asociada al Sida reportado en el Informe UNGASS 2008. Esto se debe a que el análisis se basó únicamente en los datos registrados en el Ministerio de Salud Pública. Sin embargo, al analizar los datos oficiales de mortalidad en el Ecuador, reportados por el INEC, (de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10 Lista Corta) registrada a partir de los certificados de defunción reportados por todos los servicios de salud del país, la mortalidad asociada al Sida evidencia un aumento del 87% (n=307) entre los años 2001 y 2008. Al momento muestra una estabilización entre 600 a 700 casos de fallecimientos anuales. Esta estabilización está relacionada también con el mayor acceso a drogas anti-retrovirales. (34-35).

En función a la supervivencia en este estudio se obtuvo que los eventos de muerte (por afecciones del sistema nervioso central en paciente VIH/SIDA), ocurren dentro de los primeros cuatro meses. Luego se mantiene la curva debido a que pasado los primeros meses ya no se presenta el evento de fallecimiento, con una probabilidad nula de fallecer después de los 4 meses.

En el análisis multivariante se escogió en primer lugar las variables que fueron estadísticamente significativas. Las variables CD4, Glasgow menor de 8, IMC obtuvieron un coeficiente positivo que les cataloga como factores de riesgo.

Con todo lo expuesto se confirma parcialmente la hipótesis; “La supervivencia de pacientes con infección por el VIH y afecciones del sistema nervioso central, de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período 2005- 2011 está determinado por factores como: edad, género, conteo de CD4, carga viral, estado nutricional, comorbilidad, cuadro clínico”, porque el conteo de CD4, el IMC y el cuadro clínico de deterioro de conciencia con Glasgow menor de 8 son factores de riesgo que disminuyen la supervivencia; no así las variables edad, género, carga viral, comorbilidad, que no están relacionadas.

### **Limitantes.-**

Entre los aspectos de esta investigación que podrían estar fallando son:

- 1.- El número pequeño de pacientes que sirvieron de base de este estudio, considerando que el porcentaje de prevalencia de estas enfermedades es baja en relación a otras patologías de los pacientes VIH/SIDA.
- 2.- Fue un estudio retrospectivo.
- 3.- No todos los pacientes tenían los datos completos de CD4, CV e IMC.
- 4.- Al ser un Hospital de bajos recursos, no siempre se contaba con los métodos diagnósticos complementarios para confirmar la sospecha clínica.
5. No se tomaron en cuenta otras afecciones del SNC como demencia.

## 6 CONCLUSIONES

- 1.- En la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés la afección del SNC en personas con VIH/SIDA tiene una baja prevalencia (8,84 %).
2. Las afecciones neurológicas en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés son causantes de mortalidad en el 2,61% (n=21).
3. Todos los fallecimientos en el presente estudio se presentaron dentro de los primeros 4 meses.
- 4.- De los 71 pacientes, 48% (n=34) presentaron como debut la afección neurológica, es decir ésta es la primera manifestación de infección por el VIH.
- 5.- Se confirmó el valor pronóstico de algunas variables, tales son CD4, IMC y deterioro de conciencia con Glasgow menor de 8.
6. No se encontró relación de pronóstico con factores como edad, género y CV.
7. En este estudio se encuentra que las afecciones del sistema nervioso central de tipo infeccioso en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés son las predominantes, lo que concuerda con los hallazgos de otros países en vías de desarrollo y que contrasta, con los países industrializados donde la prevalencia de otro tipo de patologías como la demencia y la LEMP es mayor.

## RECOMENDACIONES

1. Tomar en cuenta como valores pronósticos para supervivencia el CD4, la categoría según el CDC, el IMC y la escala de Glasgow, en PVV con afección del SNC.
2. Se recomienda que implementen otras herramientas de pronóstico, aplicables para regiones con pocos recursos económicos, como la valoración de Karnofsky y test de demencia.
- 2.- La utilización de métodos de diagnósticos más específicos y complejos deben ser implementados a fin de facilitar la toma de decisiones adecuada y de llegar a diagnósticos tempranos.
- 3.-Estudiando el pronóstico de los pacientes VIH/SIDA y afección de sistema nervioso central, se requiere un inicio temprano del TARGA y de la enfermedad oportunista sin esperar un mayor deterioro inmunológico.
4. Realizar un estudio prospectivo de supervivencia, que incluya otros factores como test de Karnofsky, tiempo de inicio de TARGA, otras comorbilidades, hallazgos radiológicos, etc.
5. Siendo la mortalidad de los pacientes de este estudio, en los primeros cuatro meses, todos los recursos humanos, diagnósticos y terapéuticos deben ser fortalecidos en este período.
6. Este estudio nos permite observar que los pacientes en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período 2005- 2011, se presentan por primera vez en fase avanzada de la enfermedad, hallazgo que seguramente es aplicable al país y que

contrasta con los países desarrollados; lo cual nos pone sobre aviso de la necesidad de dar a conocer los resultados a las instancias que ejercen rectoría en salud, con el fin de que se implementen medidas de prevención y educación a nivel nacional como estrategias de control de la epidemia.

## 7 ANEXOS

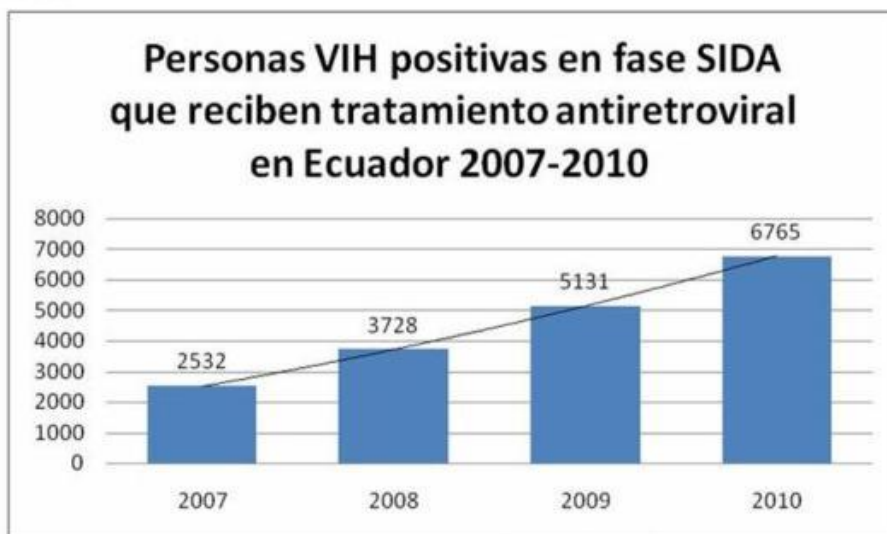
### Anexo 1

Gráfico 1. Tendencias de los casos de VIH-SIDA y Defunciones en Ecuador 1984 a 2010



Anexo 2

Gráfico 11. Personas VIH positivas en fase SIDA que reciben tratamiento antiretroviral en Ecuador 2007-2010



Fuente: Sistema de Monitoreo y Evaluación de VIH/SIDA , Programa Nacional de prevención del VIH/SIDA e ITS 2011. Elaborado:PNS

Anexo 3

Gráfico 3. Casos notificados por sexo y grupo de edad en los casos SIDA en Ecuador 2010.



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA , Programa Nacional de prevención del VIH/SIDA e ITS 2011. Elaborado:PNS

## 8 BIBLIOGRAFÍA:

1. Alonso, Aldeguer López y Montero Infecciones por retrovirus. Infección por el VIH.. 2010, Medicine, págs. 4023-8.
2. Center for Disease Control and Prevention VIH/SIDA Surveillance Report.. .Atlanta: US : s.n., 2007.
3. Campusesther Virología del VIH.. España : s.n., 2008.
4. ONU SIDA. Datos epidemiológicos mundiales del VIH/SIDA. s.l. : [http://www.unaids.org/documents/20111123\\_FS\\_csa\\_em\\_es.pdf](http://www.unaids.org/documents/20111123_FS_csa_em_es.pdf), 2011.
5. Levy, JA.HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. 23, 2009, AIDS, págs. 147-60.
6. Portegies, Peter y Berger, Joseph.Introducion to HIV. USA : Elsevier, 2007. págs. 1-68.
7. Fauci, AS y Lane, HC.Principios de Medicina Interna. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana; sida y procesos relacionados. USA : Mc Graw Hill, 2008. págs. 1137-204.
8. Gatell Artigas, J. M. Infecciones causadas por virus retrovirus humanos: Sida. [aut. libro] P. Ferreras. Medicina Interna. Madrid : Elsevier, 2004, págs. 2524-2538.
9. Podzamczer, D, Miró, JM y Mallolas, J.Guía Práctica del SIDA. Clínica, diagnósticos y tratamiento. s.l. : Elsevier, 2007.

10. Lozano, Fernando. Manifestaciones neurológicas de la infección por el VIH. Lozano, Fernando. Madrid : s.n., 2008, págs. 1-31.
11. Katia y Simpson, David. Patogénesis of Neurologic Complications of HIV. Cikurel, 2012, Clinical Care Options, pág. <http://www.clinicaloptions.com/HIV.aspx>.
12. Mc Arthur, JC. Neurologic aspects of HIV infection and Its Therapy. 2008.
13. Spudich, Serena, González Scarano, HIV Related Central Nervous System Disease: Current Issues in Pathogenesis, Diagnosis and treatment. USA: Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(6): a007120.
14. Gross, Sara, y otros. The Neuropathogenesis of HIV-1 infection. [aut. libro] Peter Portegies y Joseph Berger. HIV/AIDS and the nervous system. USA : Elsevier, 2007, págs. 45-68.
15. Antinori, A., y otros. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. USA : s.n., 2007, Neurology, págs. 1789-1799.
16. Eugenin, EA, y otros. Human immunodeficiency virus infection of Human Astrocytes Disrupts Blood-Brain Barrier Integrity by a Gap Junction-Dependent Mechanism. Eugenin, EA, y otros. 2011, J Neuroscience, págs. 9.456-9.465.
17. HIV/SIDA, The United Nations Joint Programme on AIDS epidemic update. United States : s.n., 2007.

18. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in person with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. Volberding, PA, y otros. 1990.
19. Walensky, RP, y otros. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. United States : Epub, 2006.
20. The lifetime cost of current human immunodeficiency virus in the United States. Schackman, BR, y otros. (11), s.l. : Med Care, 2006, Vol. 44.
21. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. Dore, GJ, y otros. s.l., 2002.
22. Declining morbidity and mortality among patients with advanced immunodeficiency virus infection. Palella, FJ, Delaney, KM y Moorman, AC. 1998, Vol. 338:853.
23. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort. Ledergerber, B, Egger, M y Erard, V. s.l. : JAMA, 1999, Vol. 282.
24. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. Hogg, RS, Yip, B y Kully, C. 1999, Vol. 160:659.
25. Survival following HIV infection of a cohort followed up from seroconversion in the UK. Ewings, FM, y otros. s.l. : AIDS, 2008, Vol. 22(1).
26. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. Yamashita, TE, Phair, JP y Muñoz, A. 2001, Vol. 15:735.

27. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV\_infected patients beginning highly active antiretroviral therapy. Goetz, MB, y otros. s.l. : AIDS, 2001, Vol. 15:1576.
28. Asgeir Johannessen Ezra Naman , Bernard J Ngowi, Leiv Sandvik, Mecky yo Matee , Henry E Aglen , Svein G Gundersen y Johan N Bruun. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. BMC Infectious Diseases 2008. 1471-2334-8-52.
29. Predictors of Mortality in a Cohort of HIV-1–Infected. Christian, Erikstrup y Kallestrup, Per. Copenhagen : s.n., 2006.
- 30.UNAIDS.2009. AIDS epidemic update.  
<http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knownyourepidemic/epidemiologypublications/2009aids-epidemicupdate/>
31. Crum Nancy, Riffenburg Robert, Wegner Scott, Agan Brian y col, Comparisons of Causes of Death and Mortality Rates Among HIV-Infected Persons: Analysis of the Pre-, Early, and Late HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) Eras. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. Enero 2006. Vol. 41; No. 2: P. 194-200.
32. Simard Edgar, Fransua Mesfin y col. The Influence of Sex, Race/Ethnicity, and Educational Attainment on Human Immunodeficiency Virus Death Rates Among Adults, 1993-2007. Archives of medicine interna. Octubre 2012. doi:10.1001/archinternmed.2012.4508
- 33 Aldaz Pablo, Moreno-Iribas Conchi, Egües Nerea, Irisarri Fátima, Floristán Yugo, Sola-Boneta, Martínez-Artola Víctor, Sagredo Mirian, Castilla Jesús. Mortality by causes in HIV-

infected adults: comparison with the general population. BMC Public Health 2011, 11:300 doi:10.1186/1471-2458-11-300.

34. UNAIDS REPORT ON THE GLOBAL AIDS EPIDEMIC | 2010. Geneva.

[http://www.unaids.org/documents/20101123\\_GlobalReport\\_em.pdf](http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_em.pdf)

35. Informe nacional sobre los progresos realizados en la aplicación del UNGASS. ECUADOR. 2010.

36. Marcovici Karen. El UNGASS, género y la vulnerabilidad de la mujer a la VIH/SIDA en América Latina y el Caribe. Diciembre de 2002 Washington DC.

37. Cornell M, Schomaker M, Garone DB, Giddy J, Hoffmann CJ, et al. (2012) Gender Differences in Survival among Adult Patients Starting Antiretroviral Therapy in South Africa: A Multicentre Cohort Study. PLoS Med 9(9): e1001304. doi:10.1371/journal.pmed.1001304

38. Multicenter AIDS Cohort Study, 1990 -1998. Sacktor, N., y otros. Chicago : s.n., 2000.

39. Antinori A, G Arendt, Becker JT, BJ Brew, Byrd DA, Cherner M, DB Clifford, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, et al. .. Nosología 2007 Actualización investigación de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH Neurología 69: 1789-1799

40 . Arminio Monforte d'A, Cinque P, Mocroft A, Goebel FD, Antunes F, Katlama C, Justesen EE.UU., Vella S, Kirk O, J Lundgren 2004 Cambio de incidencia de enfermedades del sistema nervioso en la cohorte EuroSIDA Ann Neurol 55: 320-328.

41. Ances BM, F Vaida, MJ Yeh, CL Liang, RB Buxton, S Letendre, JA McCutchan, Ellis RJ 2010 La infección por VIH y el envejecimiento afectan independientemente la función del cerebro medida por resonancia magnética funcional *J Infect Dis* 201: 336-340.
42. SN Ramage, FW Carnie, P Simmonds, Bell JE 2005 Influencia de la TARGA sobre el VIH relacionada con enfermedad del SNC y la neuroinflamación *Neuropathol J Exp Neurol* 64: 529-536
43. Antinori A, G Arendt, Becker JT, BJ Brew, Byrd DA, Cherner M, DB Clifford, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, et al. .. Nosología 2007 Actualización investigación de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH *Neurología* 69: 1789-1799
44. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, Moulignier A, C Amiel, Marcelin AG, Peytavin G, R Tubiana, Pialoux G, C Katlama 2010. Discordancia entre el líquido cefalorraquídeo y la replicación del VIH en plasma en pacientes con síntomas neurológicos que están recibiendo supresión antirretroviral . *terapia Clin Infect Dis* 50: 773-778
45. Edén A, Precio RW, Spudich S, Fuchs D, Hagberg L, M 2007 Activación inmune del sistema nervioso central aún está presente después de > 4 años de terapia antirretroviral de gran actividad efectiva *J Infect Dis* 196: 1779-1783
46. Huang KJ, Alter GM, Wooley DP 2002 La secuencia de la transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 está bajo selección positiva evolutiva dentro del sistema nervioso central *J Neurovirol* 8: 281-94

47. Hughes ES, Bell JE, Simmonds P 1997 Investigación de la dinámica de la propagación del VIH en el cerebro y otros tejidos mediante análisis de la evolución de las secuencias de los genes env y p17gag J Virol 71: 1272-1280
48. WK Kim, Alvarez X, J Fisher, B Bronfin, W Westmoreland, McLaurin J, Williams K 2006 CD163 identifica los macrófagos perivasculares en cerebro de encefalitis viral y normales y precursores potenciales para los macrófagos perivasculares en la sangre Am J Pathol 168: 822-834.
49. Kumar AM, Borodowsky I, Fernández B, L Gonzalez, Kumar M 2007 virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 en los niveles de ARN en diferentes regiones del cerebro humano. Cuantificación en tiempo real utilizando la transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa J Neurovirol 13: 210-224..
50. Kusdra L, McGuire D, L Pulliam 2002 Cambios en los monocitos / macrófagos neurotoxicidad en la era del TARGA: Implicaciones para la demencia asociada al VIH SIDA 16: 31-38.
51. Lackner AA, MM Lederman, Rodríguez B 2011. Patogénesis del VIH- El reservorio. Cold Spring Harb Perspect Med. doi: 10.1101/cshperspect.a007005
52. Lentz MR, WK Kim, Kim H, C Soulas, V Lee, N Venna, EF Halpern, ES Rosenberg, K Williams, RG González 2011 Alteraciones en el metabolismo cerebral durante el primer año de la infección por el VIH J Neurovirol 17: 220-229. .

53. Letendre SL, McCutchan JA, ME Childers, SP Woods, D Lazzaretto, RK Heaton, me Grant, Ellis RJ 2004 Mejora de la terapia antirretroviral para los humanos trastornos cognitivos virus de inmunodeficiencia Ann Neurol 56:.. 416-423
54. Lohse N, AB Hansen, Pedersen G, G Kronborg, Gerstoft J, Sorensen HT, Vaeth M, N Obel 2007 La supervivencia de las personas con y sin infección por el VIH en Dinamarca, 1995-2005 Ann Intern Med 146:. 87.-95.
55. Mahadevan A, Shankar SK, Parthasarathy S, Ranga U, Chickabasaviah YT, Santosh V, Vasanthapuram R, Pardo CA, Nath A, Zink MC 2007. Caracterización de las células infectadas por el VIH en los infiltrados asociados con infecciones del SNC oportunistas en pacientes con infección por VIH Neuropathol J Exp Neurol 66: 799-808.
56. Marra CM, Zhao Y, DB Clifford, S Letendre, S Evans, Henry K, RJ Ellis, B Rodriguez, RW Coombs, Schifitto G, et al. . 2009 Impacto de la terapia antirretroviral combinada, en el líquido cefalorraquídeo ARN del VIH y el SIDA rendimiento neurocognitivo 23:.. 1359-1366
57. Martín-García J, Cao W, Varela-Rohena A, Plassmeyer ML, González-Scarano F 2006 VIH-1 tropismo por el sistema nervioso central:. Derivados de glicoproteínas del cerebro de la envoltura inferior con CD4-dependencia y sensibilidad reducida a un inhibidor de la fusión. Virología 346:. 169-179
58. Pilcher CD, DC Shugars, SA Fiscus, WC Miller, P Menezes, J Giner, Dean B, K Robertson, CE Hart, JL Lennox, et al. . 2001 VIH en los fluidos corporales durante la infección primaria por el VIH: Implicaciones para la patogénesis, el tratamiento y la salud pública Ayudas 15:.. 837-845

59. Robertson KR, M Smurzynski, TD Parsons, K Wu, Bosch RJ, Wu J, JC McArthur, Collier AC, SR Evans, Ellis RJ 2007 La prevalencia e incidencia de deterioro neurocognitivo en la era HAART SIDA 21:.. 1915-1921.

60. Sacktor N, N Nakasujja, RL Skolasky, M Rezapour, K Robertson, S Musisi, E Katabira, Ronald A, DB Clifford, O Laeyendecker, et al. . 2009 VIH subtipo D se asocia con demencia, en comparación con el subtipo A, en individuos inmunodeprimidos con riesgo de deterioro cognitivo en Kampala, Uganda *Clinical Infectious Diseases* 49:.. 780-786

61. Shieh JTC, Martín J, Baltuch G, Malim MH, González-Scarano F 2000 Determinantes de la formación de sincitios en microglia por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1): El papel de los dominios V1/V2 *J Virol*: 74. 693-701.

62. Valcour V, Paul R, Neuhaus J, Shikuma C 2011 Los efectos de la edad y el VIH en el rendimiento neuropsicológico *Int J Neuropsychol Soc.* 17:.. 190-195 EJ Wright, B Grund,

63. K Robertson, BJ Brew, M Roediger, MP Bain, F Drummond, MJ Vjecha, Hoy J, C Miller, et al. Factores de riesgo cardiovascular asociados con el rendimiento cognitivo basal inferior en las personas VIH positivas. *Neurología* 75 :. 864-873

64. Xing HQ, H Hayakawa, K Izumo, R Kubota, Gelpi E, H Budka, Izumo S 2009 En vivo la expresión de citocinas proinflamatorias en encefalitis por VIH:.. Un análisis de 11 casos de autopsia *Neuropatología* 29:.. 433-442

#### References

65. Palella FJ, Delaney K, Moorman A, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1998, 338:853-860.

66. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD, EuroSIDA Study Group: Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003, 362:22-29.
67. Jäggy C, von Overbeck J, Ledergerber B, Schwarz C, Egger M, Rickenbach M, Furrer HJ, Telenti A, Battegay M, Flepp M, Vernazza P, Bernasconi E, Hirschel B, Swiss HIV Cohort Study: Mortality in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss general population. *Lancet* 2003, 362:877-878.
68. Keiser O, Taffé P, Zwahlen M, Battegay M, Bernasconi E, Weber R, Rickenbach M, the Swiss HIV Cohort Study: All cause mortality in the Swiss HIV cohort study from 1990 to 2001 in comparison with the Swiss population. *AIDS* 2004, 18:1835-1843.
69. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, Vaeth M, Obel N: Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007, 146:87-95.
70. Pérez-Hoyos S, del Amo J, Muga R, del Romero J, García de Olalla P, Guerrero R, Hernández-Aguado I, GEMES (Spanish Multicenter Study Group of Seroconverters): Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. *AIDS* 2003, 17:353-359.
71. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD, HIV Outpatient Study Investigators: Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, 43:27-34.
72. Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, del Valle J, Luque R, Rodríguez-Baño J, González-Serrano M, Camacho A, Macías

J, Grilo I, Gómez-Mateos JM, Grupo para el Estudio de las Hepatitis Víricas de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI): Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007, 46:622-630.

73. Aldaz P, Castilla J, Moreno-Iribas C, Irisarri F, Floristán Y, Sola-Boneta J, Martínez-Artola V, Fernández-Jáuregui C, Dorronsoro I: Trends in mortality and causes of death among persons with HIV infection, 1985-2004 (in Spanish). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007, 25:5-10.

74. Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bévilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, Héripret L, Costagliola D, May R, Chêne G, Mortality 2000 study group: Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancer, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005, 34:121-130.

75. Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, La Rosa A, Sampson J, Wentworth D, Mocroft A, INSIGHT SMART and ESPRIT study groups: Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. *AIDS* 2010, 24:697-706.

76. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, Larsen CS, Tauris P, Møller A, Sørensen HT, Obel N: Low mortality in HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a comparison with the general population. *AIDS* 2004, 18:89-97.

77. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, d'Arminio Monforte A, Yust I, Bruun JN, Phillips AN, Lundgren JD: Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998, 352:1725-1730.

78. Wang C, Vlahov D, Galai N, Cole SR, Baretta J, Pollini R, Mehta SH, Nelson KE, Galea S: The effect of HIV infection on overdose mortality. *AIDS* 2005, 19:935-942.
- The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration: Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol* 2009, 38:1624-1633.
79. Caro-Murillo A, Moreno-Iribas C, Irisarri F, Aldaz P, Napal V, Varela Santos C, Castilla J: Evaluation of the surveillance system for human immunodeficiency virus infections of Navarra, Spain, 1985-2003 (in Spanish). *Rev Esp Salud Pública* 2007, 81:387-389.
80. Moreno-Iribas C, Irisarri F, Elizalde L, Urriaga M, Sola J, Fernández Jauregui C, Martínez De Artola V, Sáinz de Murieta J, Dorronsoro I, Rubio T, Castilla J: Progress in the control of HIV infection and AIDS in Navarra, 1985-2003 (in Spanish). *An Sist Sanit Navar* 2004, 27:221-231.
81. Moreno-Iribas C, Floristán Y, Egüés N: Recent trends of the main causes of death in Navarra, 1995-2004 (in Spanish). *An Sist Sanit Navar* 2006, 29:399-414
- Navarro C: The National Death Index: a largely expected advance in the access to mortality data (in Spanish). *Gac Sanit* 2006, 20:421-423.
82. World Health Organization: International statistical classification of diseases and related health problems: ICD-10. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
83. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, Rickenbach M, Robins JM, Egger M, Swiss HIV Cohort Study: Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005, 366:378-384.

84. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, Spooner KM, Armstrong AW, Fraser S, Wallace MR, Triservice AIDS Clinical Consortium: Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, 41:194-200.
85. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, Porter K, CASCADE Collaboration: Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008, 300:51-59.
86. Krentz HB, Kliwer G, Gill MJ: Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Med* 2005, 6:99-106.
87. Oliva J, Galindo S, Vives N, Arrillaga A, Izquierdo A, Nicolau A, Castilla J, Lezaun ME, Álvarez M, Rivas A, Diez M: Delayed diagnosis of HIV infection in Spain (in Spanish). *Enfem Infecc Microbiol Clin* 2010, 28:583-589.
88. Hessamfar-Bomarek M, Morlat P, Salmon D, Cacoub P, May T, Bonnet F, Rosenthal E, Costagliola D, Lewden C, Chêne G, Mortalité 2000 & 2005 Study Groups: Causes of death in HIV-infected women: persistent role of AIDS. The 'Mortalité 2000 & 2005' surveys (ANRS EN19). *Int J Epidemiol* 2010, 39:135-146.
89. Prins M, Hernández Aguado I, Brettle RP, Robertson JR, Broers B, Carré N, Goldberg DJ, Zangerle R, Coutinho RA, van den Hoek A: 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.

90. Boccard F: Cardiovascular complications and atherosclerotic manifestations in the HIV-infected population: type, incidence and associated risk factors. *AIDS* 2008, 22(Suppl 3):S19-26.
91. Francisci D, Giannini S, Baldelli F, Leone M, Belfiori B, Guglielmini G, Malincarne L, Gresele P: HIV type infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. *AIDS* 2009, 23:589-596.
92. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, Holmberg SD, Brooks JT, Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project and HIV Outpatient Study Investigators: Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008, 148:728-736.
93. Engels E, Pfeiffer R, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, Biggar RJ, for the HIV/AIDS Cancer Match Study: Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006, 20:1645-1654.
94. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, AIDS-Cancer Match Registry Study Group: Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001, 285:1736-1745.
95. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, Fraser S, Agan BK, Wegner S: Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS* 2009, 23:41-50.
96. Keiser O, Spoerri A, Brinkhof MW, Hasse B, Gayet-Ageron A, Tissot F, Christen A, Battegay M, Schmid P, Bernasconi E, Egger M, Swiss HIV Cohort Study; Swiss National Cohort: Suicide in HIV-infected individuals and the general population in Switzerland, 1988-2008. *Am J Psychiatry* 2010, 167:143-150.

97. Lai D, Hardy RJ: An update of the impact of HIV/AIDS on life expectancy in the United States. *AIDS* 2004, 18:1732-1734.
98. Johnson L (2012) Access to antiretroviral treatment in South Africa, 2004–2011. *S Afr J HIV Med* 13: 22–27.
99. Braitstein P, Boulle A, Nash D, Brinkhof M, Dabis F, et al. (2008) Gender and the use of antiretroviral treatment in resource-constrained settings: findings from a multicenter collaboration. *J Womens Health (Larchmt)* 17: 47–55.
100. Muula A, Ngulube T, Siziya S, Makupe C, Umar E, et al. (2007) Gender distribution of adult patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) in Southern Africa: a systematic review. *BMC Public Health* 7: 63.
101. Stenehjem E, Shlay JC (2008) Sex-specific differences in treatment outcomes for patients with HIV and AIDS. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 8: 51–63. Hawkins C, Chalamilla G, Okuma J, Spiegelman D, Hertzmark E, et al. (2011) Gender differences in antiretroviral treatment outcomes among HIV-infected adults in Dar es Salaam, Tanzania. *AIDS* 25: 1189–1197.
102. Stringer JSA, Zulu I, Levy J, Stringer EM, Mwango A, et al. (2006) Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia. *JAMA* 296: 782–793.
103. J, Serenata C, O'Bra H, Mattson C, Brown J, et al. (2011) Scale-up and continuation of antiretroviral therapy in South African treatment programs, 2005–2009. *J Acquir Immune Defic Syndr* 56: 292–295.
104. Taylor-Smith K, Tweya H, Harries A, Schoutene E, Jahn A (2010) Gender differences in retention and survival on antiretroviral therapy of HIV-1 infected adults in Malawi. *Malawi Med J* 22: 49–56.

105. Brinkhof M, Dabis F, Myer L, Bangsberg DR, Boulle A, et al. (2008) Early loss of HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy programmes in lower-income countries. *Bull World Health Organ* 86: 559–567.
106. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, et al. (2001) Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 286: 2568–2577.
107. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R (2008) Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS* 22: 1897–1908.
108. Cornell M, Grimsrud A, Fairall L, Fox M, van Cutsem G, et al. (2010) Temporal changes in programme outcomes among adult patients initiating antiretroviral therapy across South Africa, 2002–2007. *AIDS* 24: 2263–2270.
109. Brinkhof MWG, Pujades-Rodriguez M, Egger M (2009) Mortality of patients lost to follow-up in antiretroviral treatment programmes in resource-limited settings: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 4: e5790 doi:10.1371/journal.pone.0005790.
110. Ochieng-Ooko V, Ochieng D, Sidle J, Holdsworth M, Wools-Kaloustian K, et al. (2010) Influence of gender on loss to follow-up in a large HIV treatment programme in western Kenya. *Bull World Health Organ* 88: 681–688.
111. Nglazi M, Lawn S, Kaplan R, Kranzer K, Orrell C, et al. (2011) Changes in programmatic outcomes during 7 years of scale-up at a community-based antiretroviral treatment service in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 56: 1e1–e8.

112. Cornell M, Technau K, Fairall L, Wood R, Moultrie H, et al. (2009) Monitoring the South African National Antiretroviral Treatment Programme, 2003–2007: the IeDEA Southern Africa collaboration. *S Afr Med J* 99: 653–660.
113. Egger M, Ekouevi D, Williams C, Lyamuya R, Mukumbi H, et al. (2011) Cohort Profile: The international epidemiological databases to evaluate AIDS (IeDEA) in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol* 1–9.
114. May M, Boulle A, Phiri S, Messou E, Myer L, et al. (2010) Prognosis of patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a collaborative analysis of scale-up programmes. *Lancet* 376: 449–457.
115. Van Cutsem G, Ford N, Hildebrand K, Goemaere E, Mathee S, et al. (2011) Correcting for mortality among patients lost to follow up on antiretroviral therapy in South Africa: a cohort analysis. *PLoS One* 6: e14684 doi:10.1371/journal.pone.0014684.
116. Mills E, Bakanda C, Birungi J, Chan K, Hogg R, et al. (2011) Male gender predicts mortality in a large cohort of patients receiving antiretroviral therapy in Uganda. *J Int AIDS Soc* 14: 52.
117. Wools-Kaloustian K, Kimaiyo S, Diero L, Siika A, Sidle J, et al. (2006) Viability and effectiveness of large-scale HIV treatment initiatives in sub-Saharan Africa: experience from western Kenya. *AIDS* 20: 41–48.
118. Montaner JSG, Hogg R, Wood E, Kerr T, Tyndall M, et al. (2006) The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet* 368: 531–536.
119. Ojikutu B, Zheng H, Walensky R, Lu Z, Losina E, et al. (2008) Predictors of mortality in patients initiating antiretroviral therapy in Durban, South Africa. *S Afr Med J* 98: 204–208.

120. Russell E, Charalambous S, Pemba L, Churchyard GJ, Grant A, et al. (2010) Low haemoglobin predicts early mortality among adults starting antiretroviral therapy in an HIV care programme in South Africa: a cohort study. *BMC Public Health* 10: 433.
121. Zachariah R, Harries K, Moses M, Manzi M, Line A, et al. (2009) Very early mortality in patients starting antiretroviral treatment at primary health centres in rural Malawi. *Trop Med Int Health* 14: 713–721.
122. Cornell M, McIntyre J, Myer L (2011) Men and antiretroviral therapy in Africa: our blind spot. *Trop Med Int Health* 828–829.
123. Hawkes S, Hart G (2000) Men's sexual health matters: promoting reproductive health in an international context. *Trop Med Int Health* 5: A37–44.
124. Kalmuss D, Tatum C (2007) Patterns of men's use of sexual and reproductive health services. *Perspect Sex Reprod Health* 39: 74–81.
125. Sternberg P, Hubley J (2004) Evaluating men's involvement as a strategy in sexual and reproductive health promotion. *Health Promot Int* 19: 389–396.
126. Brinkhof MWG, Boulle A, Weigel R, Messou E, Mathers C, et al. (2009) Mortality of HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: comparison with HIV-unrelated mortality. *PLoS Med* 6: e1000066 doi:10.1371/journal.pmed.1000066.
127. McGuire M, Munyenyembe T, Szumilin E, Heinzelmann A, Le Paih M, et al. (2010) Vital status of pre-ART and ART patients defaulting from care in rural Malawi. *Trop Med Int Health* 15: 55–62.
128. Tweya H, Gareta D, Chagwera F, Ben-Smith A, Mwenyemasi J, et al. (2010) Early active follow-up of patients on antiretroviral therapy (ART) who are lost to follow-up: the 'Back-to-Care' project in Lilongwe, Malawi. *Trop Med Int Health* 15: 82–89.

129. Weigel R, Hochgesang M, Brinkhof MW, Hosseinipour M, Boxshall M, et al. (2011) Outcomes and associated risk factors of patients traced after being lost to follow-up from antiretroviral treatment in Lilongwe, Malawi. *BMC Infect Dis* 11: 31.
130. Yu J, Chen S-C, Wang K-Y, Chang C-S, Makombe S, et al. (2007) True outcomes for patients on antiretroviral therapy who are ‘lost to follow-up’ in Malawi. *Bull World Health Organ* 85: 550–554.
131. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Lo M, Omer SB, et al. (2006) Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43: 78–84.
132. Maman D, Pujades-Rodriguez M, Subtil F, Pinoges L, McGuire M, et al. (2012) Gender differences in immune reconstitution: a multicentric cohort analysis in sub-Saharan Africa. *PLoS One* 7: e31078 doi:10.1371/journal.pone.0031078.
133. Nash D, Katyal M, Brinkhof MWG, Keiser O, May M, et al. (2008) Long-term immunologic response to antiretroviral therapy in low-income countries: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 22: 2291–2302.
134. Blacker J (2004) The impact of AIDS on adult mortality: evidence from national and regional statistics. *AIDS* 18: S19–S26.
135. Dorrington R, Bourne D, Bradshaw D, Laubscher R, Timaeus I (2001) The impact of HIV/AIDS on adult mortality in South Africa. Cape Town: Burden of Disease Research Unit, Medical Research Council.
136. Bassett I, Chetty S, Wang B, Mazibuko M, Giddy J, et al. (2012) Loss to follow-up and mortality among HIV-infected people co-infected with TB at ART initiation in Durban, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 59: 25–30.

137. Koralnik I. Neurologic Disease Caused by Human Immunodeficiency Virus-1 and opportunistic Infections. Principles and Practice of infectious Diseases, 6<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone. New York, 2005.