

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

COMPARACIÓN DE LOS ESQUEMAS PROPUESTOS POR OMS,
OPS Y CDC PARA LA CLASIFICACIÓN Y DEFINICIÓN DE SIDA,
Y SU APLICACIÓN A UNA CLÍNICA HOSPITALARIA URBANA

Informe de Tesis

Verónica Girón Figueroa

Química Biológica

Guatemala Julio de 2006

INDICE

Contenido	Páginas
I. Resumen	1
II. Introducción.....	2
III. Antecedentes.....	3
3.1 Definición de SIDA.....	3
3.2 Generalidades del VIH.....	4
3.3 Ciclo Biológico del VIH.....	5
3.4 Etiopatogenia de la infección.....	5
3.5 Cinética de respuesta inmunitaria en los distintos estadios de la infección	6-7
3.5.1 Primoinfección.....	7
3.5.2 Fase crónica de la infección.....	7
3.5.3 Estadio avanzado de la enfermedad.....	7
3.5 Papel de los Linfocitos.....	8-9
3.6.1 Linfocitos CD4 marcadores inmunológicos de progresión a SIDA.....	9
3.6.2 Recuento de linfocitos CD4.....	9
3.7 Enfermedades oportunistas.....	10
3.7.1 Toxoplasmosis.....	10
3.7.2 Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	10-11
3.7.3 Sarcoma de Kaposi.....	11
3.7.4 Micosis.....	12
3.7.4.1 Candidosis.....	12
3.7.4.2 Cryptococosis.....	13
3.7.4.3 Histoplasmosis.....	13
3.7.5 Enfermedades gastrointestinales por coccidios.....	14
3.7.6 Tuberculosis Pulmonar.....	14-15
3.8 Definiciones y clasificaciones de SIDA.....	15
3.8.1 Clasificación revisada del CDC en 1993.....	16-17
3.8.2 Definición de Caracas de 1989 (original revisada).....	17-18
3.8.3 Sistema de clasificación propuesto por OMS/CDC en 1987.....	18-20
3.8.4 Sistema de clasificación propuesto por OMS en 1990.....	20-22
3.8.5 Definición de casos de SIDA para Abdyán.....	22-23
IV. Justificación.....	24

Contenido	Páginas
V. Objetivos.....	25
VI. Hipótesis.....	26
VII. Materiales y Métodos.....	27-29
VIII. Resultados.....	30-34
IX. Discusión de resultados.....	35-38
X. Conclusiones.....	39
XI. Recomendaciones.....	40
XII. Referencias.....	41-45
XIII. Anexos.....	46-50

I. RESUMEN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es la presentación de numerosos cuadros patológicos asociados de carácter infeccioso o tumoral, derivados del desplome del sistema inmunológico. Con el fin de establecer comparaciones entre la atención clínica, tratamientos, valor pronósticos o conocer la historia natural de la infección, se ha hecho necesario la creación de clasificaciones más completas, como por ejemplo la clasificación CDC que tiene un marcador inmunológico que es el recuento de linfocitos CD4.

En Guatemala no se cuenta con un sistema de clasificación y definición de SIDA, esto puede ser un factor importante de subregistro de casos de SIDA, por lo que este estudio tiene como objetivo: comparar la concordancia entre los esquemas propuestos por OMS, OPS y CDC, para la clasificación y definición de SIDA.

Se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo en la Clínica Familiar "Luis Ángel García" del Hospital General San Juan de Dios. Se realizó recuento de linfocitos CD4 por citometría de flujo a 50 pacientes que asisten a dicha clínica, luego se adjunto los datos a la historia clínica de cada uno de ellos y se solicitó a cuatro médicos que analizaran las 50 historias clínicas cada uno, para hacer un total de 200 pacientes. Los médicos evaluaron en dos visitas los diferentes esquemas de clasificación, usando como esquema de comparación el propuesto por el CDC. Los resultados se obtuvieron a través del cálculo del índice de concordancia Kappa intra e inter observador.

De acuerdo al esquema CDC que incluye recuento de CD4, 89 pacientes estaban en estadio VIH y 111 en SIDA, según OMS solo 30 fueron clasificados con SIDA en la primera visita (Kappa = 0.21). En la segunda visita para la misma clasificación, de 165 pacientes clasificados como SIDA, solamente 78 fueron clasificados como tal (Kappa = 0.23). La clasificación de OPS es más discordante que la anterior ya que de 165 clasificados como SIDA por CDC, con este esquema solamente se clasificaron 3 pacientes en la segunda visita (Kappa = 0.08).

Se concluyó que los esquemas de OMS y OPS no son apropiados para clasificar los estadios VIH/SIDA, en la población estudiada, ya que las características clínicas por sí solas no proveen suficiente base para realizar una clasificación exacta.

II. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) representa la expresión clínica final de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), es la presentación de numerosos cuadros patológicos asociados de carácter infeccioso o tumoral, derivados del desplome del sistema inmunológico, lo cual finalmente conduce al deterioro orgánico externo y muerte del paciente (1,2).

Con el fin de establecer comparaciones que permitan evaluar los ensayos clínicos de diferentes tratamientos, establecer el valor pronóstico de determinados marcadores o conocer la historia natural de la infección, se ha hecho necesario la creación de clasificaciones más completas, como por ejemplo la clasificación CDC que tiene un marcador inmunológico que es el recuento de linfocitos CD4 (3,4).

En 1993, los Centers for Disease Control (CDC) sustituyeron la clasificación de SIDA propuesta en 1986, la nueva clasificación se basa fundamentalmente en el recuento de linfocitos CD4. Añade nuevas categorías clínicas a las aceptadas con anterioridad. Como en la anterior, las categorías son excluyentes y el enfermo debe clasificarse en la más avanzada de ellas (2,4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), propuso en 1990 una definición clínica para la infección por VIH, que evidencia valores pronósticos en el avance de la infección VIH a la enfermedad SIDA. Esta clasificación esta basada en características clínicas únicamente, el estado clínico 4 define SIDA (5).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) en febrero de 1989, propuso la modificación Bangui, África, ésta nueva clasificación requiere una serología positiva de VIH, ausencia de cáncer u otra causa de inmunosupresión y un puntaje acumulado a 10, asignado a varias enfermedades o síntomas (5,6).

En Guatemala no se cuenta con un sistema de clasificación y definición de SIDA, esto puede ser un factor importante de subregistro de casos de SIDA, por lo que este estudio tiene como objetivos: comparar la concordancia entre los esquemas propuestos por OMS, OPS y CDC, para la clasificación y definición de SIDA y determinar cuál de estos esquemas es el más aplicable a una clínica hospitalaria urbana.

III. ANTECEDENTES

3.1 DEFINICIÓN DE SIDA

Se denomina infección por VIH al extenso cuadro clínico, epidemiológico y de laboratorio que se inicia desde el momento en que el paciente tiene contacto con el virus y éste entra en él por alguna de las vías de ingreso conocidas y culmina con la presentación de numerosos cuadros patológicos asociados de carácter infeccioso o tumoral, derivados del desplome del sistema inmunológico, lo cual finalmente conduce al deterioro orgánico externo y muerte del paciente. Es esta etapa final de la infección lo que se denomina Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA (1,2).

3.2 GENERALIDADES DEL VIH

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA representa la expresión clínica final de la infección por el virus de la inmunodeficiencia Humana (VIH). Además de la destrucción del sistema inmunitario, que es la característica más importante de la enfermedad, la infección por VIH origina una serie de manifestaciones neurológicas y tumorales. Esta diversidad de manifestaciones clínicas tiene su origen en el doble tropismo del VIH: como todo lentivirus, el VIH infecta células tisulares de estirpe macrófaga y, sin embargo a diferencia de otros lentivirus, presenta una capacidad especial de infectar los linfocitos CD4 (7).

Los macrófagos cuentan entre sus funciones el procesamiento y la presentación de antígenos extraños, la síntesis de citocinas y factores de crecimiento necesarios para generar una respuesta inmunitaria eficaz de linfocitos T y B, y el soporte de tipos celulares especializados como las neuronas. Muy probablemente, la afección neurológica originada en algunos pacientes con infección VIH sea debido a la alteración funcional originada por el VIH sobre las células de estirpe macrófaga, en especial de la microglia, en el sistema nervioso central. El hecho de que el VIH sea, además, un virus linfotrope le convierte en un lentivirus atípico capaz de replicarse con una cinética muy agresiva en este tipo celular y provocar una profunda inmunosupresión secundaria a la destrucción de los linfocitos CD4 y a la interferencia con los mecanismos de activación linfocitaria (8).

3.3 CICLO BIOLÓGICO DEL VIH. INTERACCIÓN VIRUS CÉLULA

El ciclo biológico del VIH se divide en dos etapas bien diferenciadas: la fase temprana que culmina con la integración del ADN proviral en el genoma de la célula, y la fase tardía, que implica la transcripción del genoma viral y la generación de una progenie infecciosa (1,7).

Una vez que se realiza el proceso de fusión entre las membranas viral y celular, se produce la internalización de la nucleocápside viral y la desencapsidación del genoma viral. El proceso de síntesis de ADN a partir del ARN viral es realizado por el complejo enzimático de la transcriptasa inversa. Una vez sintetizado, el ADN proviral se acopla a una serie de factores celulares y virales formando lo que se denomina el complejo de prointegración. Este complejo es transportado al núcleo, donde el ADN viral se integra en el genoma del huésped constituyendo la forma proviral del VIH (1,7,9).

A partir del estado de integración, el VIH puede seguir un comportamiento variable: permanecer latente, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático sobre la célula infectada (7,9).

Los linfocitos CD4 albergan mayoritariamente el genoma viral en forma latente. A partir del estado de provirus integrado, la replicación del VIH comienza mediante la transcripción del genoma viral. La estrategia de adaptación del VIH al entorno celular de los linfocitos CD4 se basa en que la replicación viral depende de factores celulares que son inducidos sólo cuando la célula es activada. De esta manera, el linfocito CD4 representa un doble nicho ecológico en el ciclo biológico del VIH: en estado de reposo celular permite la latencia viral al carecer de los factores necesarios para permitir la replicación del VIH, por el contrario, la activación celular induce en el linfocito CD4 las proteínas necesarias para iniciar la transcripción del genoma viral transformándose así en una célula muy permisiva para la replicación del VIH (8-10).

Este fenómeno de reactivación a partir del estado de latencia proviral es extraordinariamente rápido y agresivo, y se ha estimado que, tras la activación linfocitaria, en 2 horas se produce la síntesis de todas las proteínas virales en la célula, detectándose viriones viables entre 4 y 6 horas después de la reactivación (10,11).

3.4 ETIOPATOGENIA DE LA INFECCIÓN

La infección por VIH afecta de manera predominante al sistema inmunitario y el cerebro. La característica inmunitaria dominante de infección por VIH, es la depleción progresiva del subgrupo CD4 de los linfocitos T, y por lo tanto revierte la proporción normal CD4:CD8 y empeora la inmunodeficiencia. Otras células susceptibles de infección por VIH incluyen monocitos y macrófagos, células de la microglia, células de Langerhans, células dendríticas foliculares, células B perpetuadoras, células de la retina y células de la mucosa del colon. Ciertas células que no tienen molécula CD4, también pueden ser infectadas por VIH, por ejemplo líneas celulares de fibroblastos y células gliares derivadas del encéfalo. Estas células poseen otras moléculas que pueden actuar como receptores para VIH, incluyendo al galactosil ceramida en las células derivadas del encéfalo, Fc y receptores de complemento, y posiblemente miembros de la familia de moléculas de adhesión de leucocito (12).

Además de un descenso en el número de células CD4, a la inmunodeficiencia de la infección por VIH también contribuyen trastornos funcionales en dichas células, presentes antes del descenso de los linfocitos CD4. La anomalía funcional en las células CD4 que se detectan más temprano es una pérdida en la respuesta a los antígenos de recuerdo, seguido por una proliferación reducida en respuesta de los aloantígenos y por último, una disminución en la respuesta a mitógenos. Una pérdida de estas tres respuestas predice un deterioro clínico mucho más rápido que en casos de conservarse todas o algunas de ellas (13).

La infección por VIH, al igual que otras infecciones virales, genera una respuesta inmunitaria tanto de tipo humoral como celular. Sin embargo, dicha respuesta no es capaz de eliminar completamente la replicación viral, detectándose viremia y replicación activa en ganglios linfáticos a lo largo de todos los estadios de la infección, a pesar de los altos niveles de actividad linfocitos T citotóxicos anti-VIH durante el período asintomático. Los mecanismos por los cuales el VIH es capaz de evadir la respuesta del sistema inmunitario son múltiples. Por una parte, el VIH tiene

una alta tasa de mutabilidad, secundaria a errores de la transcriptasa inversa viral, lo cual, unido a la persistente alta cinética de recambio viral, permite una rápida respuesta del virus ante presiones inmunológicas mediante la expansión de mutantes de escape. Por la otra, el VIH ha desarrollado mecanismos que protegen a la célula infectada frente a los linfocitos T citotóxicos. Una causa adicional que debilita la eficiencia de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos es la eliminación de la mayor parte de las células CD4 específicas para el VIH. Finalmente, el VIH puede evadir la respuesta inmunológica mediante la infección latente, no productiva, en linfocitos inactivos, que no pueden ser reconocidos por los linfocitos T citotóxicos. La persistencia de un reservorio de VIH en células inactivas de larga vida, con ADN de VIH integrado, es el principal obstáculo para la erradicación del mismo, incluso con una supresión efectiva de la replicación viral (1,12,13).

3.5 CINÉTICA DE RESPUESTA INMUNITARIA EN LOS DISTINTOS ESTADIOS DE LA INFECCIÓN

3.5.1 Primoinfección

Tras el contacto con el VIH, se produce un período de ventana de 4-12 semanas, que corresponde a la fase de primoinfección, durante el cual no es posible detectar la presencia de anticuerpos específicos frente al VIH, a pesar de existir niveles de viremia muy elevados. La detección de actividad antiviral celular en ausencia de anticuerpos sugiere que la respuesta celular es más precoz e importante en el control inicial de la replicación viral, que la síntesis de anticuerpos. Sin embargo, la falta de detección de anticuerpos de forma precoz puede deberse a la existencia de niveles muy elevados de antígeno que impiden la detección de anticuerpos libres en los primeros estadios de la infección. Quizás, ambos brazos de la inmunidad, humoral y celular, son importantes en el control de la replicación viral tras la primoinfección. En cualquier caso, esta respuesta antiviral es incapaz de erradicar el virus que ya se ha acantonado en las primeras horas de la infección en el organismo y se limita a contener la replicación viral. Se establece así una infección crónica persistente en el sujeto infectado (14).

3.5.2 Fase crónica de la infección

En la fase crónica de la enfermedad se mantienen durante años respuestas celulares y humorales intensas frente al VIH. Esta falta de atención de la respuesta refleja, por una parte, la intensidad y la cronicidad de la replicación viral que continúa

estimulando de manera persistente el sistema inmunitario y, por la otra, la capacidad de éste para controlar durante largos períodos la replicación masiva que se produce a lo largo de toda la enfermedad. Sin embargo, los mecanismos de inmunosupresión y destrucción de los linfocitos CD4 por el VIH se producen de forma permanente y, a medio plazo conllevarán a una incapacidad progresiva del sistema inmunitario para contener la replicación viral. A esto se unirá la emergencia de variantes más agresivas que aumentarán la destrucción inmunológica y desplazará el equilibrio entre virus y huésped a una situación de replicación acelerada y de profunda inmunosupresión (1,14).

3.5.3 Estadio avanzado de la enfermedad

Los estadios finales de la enfermedad se caracterizan clínicamente por la aparición de infecciones oportunistas, desde el punto de vista inmunológico por el descenso de linfocitos CD4 y virológicamente por la elevación de la carga viral. En esta etapa se observa un deterioro de la respuesta humoral y celular frente al VIH: disminuyen los niveles de anticuerpos frente a p24 y otras proteínas virales, decrece la tasa de anticuerpos neutralizantes, la actividad citotóxica y el número de linfocitos CD8, se observa un deterioro en la actividad de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la actividad citotóxica natural (NK). Probablemente, este deterioro refleja la destrucción masiva del sistema inmunitario por una replicación viral acelerada. Por lo tanto es previsible que la destrucción de los linfocitos CD4 origine un deterioro funcional de otras subpoblaciones celulares. Esta situación de cataclismo inmunológico se debe quizás, a un aumento en la cinética de replicación viral debido a la generación de VIH mutantes, incapaces de ser contenidos por el sistema. Se entra así en un círculo vicioso en que el deterioro inmunológico progresivo permite una replicación viral más agresiva (1,10,12).

3.6 PAPEL DE LOS LINFOCITOS EN LA INFECCIÓN POR VIH

Los linfocitos se componen principalmente de dos tipos funcionales de células:

- 1- El linfocito T, que interviene en los procesos de inmunidad celular y en la regulación de la síntesis de anticuerpos.
- 2- El linfocito B, que participa solamente en los procesos de inmunidad humoral y es el precursor de la célula principal formadora de anticuerpos del organismo: la célula plasmática (14).

3.6.1 Linfocitos CD4 marcadores inmunológicos de progresión a SIDA

El linfocito CD4 es la célula diana de la infección por VIH. Refleja el efecto citopático que tiene el VIH sobre los linfocitos CD4. Se considera inmunosupresión grave cuando el recuento total es menor de 200 células/ul y el cociente CD4/CD8 es menor de 1 (1).

La pérdida de estas células puede producirse como resultado de varios mecanismos posibles. Estos incluyen la muerte de células T CD4 no infectadas como resultado de fusión celular con células infectadas con VIH (espectador inocente), estas células han encontrado glucoproteína libre de la envoltura de VIH gp 120. Recientemente, se ha implicado a la apoptosis, o muerte celular programada en la depleción de linfocitos CD4. Debido al vaciamiento de las células T CD4, se desarrolla una proliferación maligna de células B (linfoma de células B) (12,17).

La depleción progresiva de los linfocitos CD4 está asociada con un incremento en las complicaciones clínicas. Esto sugiere que los pacientes que tienen infecciones oportunistas poseen una mayor disfunción inmunitaria (15,18).

Si se acepta que las complicaciones oportunistas (infecciones y neoplasias) del SIDA se deben al deterioro del sistema inmunitario, hay que aceptar también que los cambios que se observan actualmente se deben al hecho de que es posible recuperar o reconstituir la función inmunológica, al menos en parte. Como respuesta a los tratamientos antiretrovirales muy activos, la cifra de linfocitos CD4 se recupera con el ritmo promedio de 12 células por semana durante los 3 primeros meses y posteriormente a razón de 2 células por semana, pudiendo mantener este ritmo durante períodos más prolongados y superiores a 1- 2 años y posiblemente por expansión clonal de células periféricas, sobre todo células CD4 o CD45RO (fenotipo de células de memoria) (19).

Cuando se recupera la cifra de linfocitos CD4 como respuesta al tratamiento, la recuperación inicial se lleva a cabo, mayoritariamente, a expensas de las células de memoria por redistribución o expansión de clones periféricos. Por tanto, si el clon específico para determinado antígeno se ha perdido por completo, no es posible que se expanda. En la segunda fase de la respuesta inmunológica se detecta una reducción de

la activación de las células T y una mejoría de la reactividad frente a antígenos de memoria. Por último, a partir de los 3-6 meses también puede producirse un aumento de las células nativas, que son las células capaces de ser activadas por antígenos poco habituales, pero que solo se producirán si previamente existían y muy probablemente también por expansión de estos clones periféricos que no habían sido destruidos. Con todo, el repertorio inmunológico del paciente, apenas habría mejorado. Por todo ello, parece muy importante iniciar el tratamiento antiretroviral muy activo lo más precozmente posible, cuando todavía el repertorio inmunológico está relativamente preservado y se haya destruido el menor número posible de clones de células nativas (1, 8, 20,21).

3.6.2 Recuento de linfocitos CD4

La medición exacta y confiable de los linfocitos T CD4 es esencial para evaluar el sistema inmunológico de personas infectadas con el VIH. La medición de los niveles de células CD4 ha sido utilizado para establecer puntos de decisión en el inicio de la terapia antirretroviral y monitoreo de la eficiencia del tratamiento. Los niveles de linfocitos T CD4 también se utilizan como indicadores del pronóstico en pacientes con la enfermedad de VIH y recientemente ha sido incluido como uno de los criterios para iniciar la profilaxis en varias infecciones oportunistas que son secuelas de la infección por el VIH (22).

El recuento de linfocitos CD4 en sangre completa se conoce como inmunofenotipificación por citometría de flujo. La inmunofenotipificación se refiere a la detección de determinantes antigénicos (que son únicos en tipos celulares particulares) en la superficie de glóbulos blancos usando anticuerpos monoclonales antígeno- específicos que han sido marcados con un tinte fluorescente o fluorocromo (por ejemplo pycoeritrina “PE” o isocianato de fluoresceína “FITC”). Las células marcadas con fluorocromo son analizadas usando un citómetro de flujo, que categoriza células individuales por tamaño, granulación, fluorocromo e intensidad de fluorescencia. Tamaño y granulación son detectados por dispersión de la luz caracterizando los tipos celulares (granulocitos, monocitos, linfocitos). Los anticuerpos marcados con fluorocromo distinguen poblaciones y subpoblaciones de glóbulos blancos (8,22).

3.7 ENFERMEDADES OPORTUNISTAS

3.7.1 Toxoplasmosis

La toxoplasmosis es una enfermedad infecciosa ocasionada por un parásito intracelular, el *Toxoplasma gondii*, protozoo intracelular obligado. Es un parásito de distribución universal, capaz de desarrollarse en una amplia gama de huéspedes vertebrados. Infecta al hombre bajo dos formas: trofozoito intracelular o forma proliferativa (taquizoito), presente en la fase aguda de la infección, y quistes hísticos que contienen bradizoitos, formas de multiplicación lenta que se encuentran en la infección crónica o latente y estas formas quísticas son las responsables de la reacción de la infección en individuos inmunodeprimidos (23,24).

El sistema inmunitario controla la infección por toxoplasma produciendo quistes, que persisten de por vida en los tejidos del paciente infectado, con especial predilección por el cerebro, corazón y músculo. Cuando se ha tenido una infección previa por *T. gondii* el paciente tiene anticuerpos específicos, en mayor o menor cantidad, y se dice que son seropositivos para *T. gondii*. Diferentes estudios realizados en países como Zimbabwe en 1992 señalan que entre un 30-50% de estos pacientes y que tienen infección por VIH desarrollarán toxoplasmosis cerebral durante su evolución, con un riesgo alto cuando sus cifras de CD4 están debajo de 100/ul (23).

La afección del Sistema Nervioso Central (SNC) por el toxoplasma, en los pacientes VIH positivo, se considera una reactivación de una infección crónica latente. Se presenta con frecuencia en pacientes que ya se sabe que tienen SIDA, pero en algunos casos es la primera manifestación del síndrome. Clínicamente predomina un síndrome compatible con lesiones ocupantes: son comunes hemiparesias, convulsiones, deficiencias visuales, confusión y somnolencia. Además de la encefalitis, meningoencefalitis o lesiones ocupantes del SNC, se puede presentar neumonía y miocarditis (ver anexos Tabla No. 1) (23,25).

3.7.2 Neumonía por *Pneumocystis carinii*

Es un microorganismo de posición taxonómica dudosa, clasificado generalmente como protozoo de la clase *Sporozoea*, aunque estudios sobre el ARN de sus ribosomas

sugieren que debería reclasificarse como un hongo. Descrito a principios de este siglo no se valoró su importancia hasta finales de la Segunda Guerra Mundial cuando se le consideró el agente de la neumonía intersticial de las células plasmáticas en los lactantes, pero la disponibilidad de fármacos efectivos para su profilaxis hizo que no se le presentara demasiada atención hasta inicios de la década de los 80 con la aparición de la epidemia del SIDA (1, 25).

Los síntomas de presentación de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) incluyen: fiebre, fatiga, tos, pérdida de peso y disnea que por lo general se van instaurando a lo largo de varias semanas. Por lo general, en la NPC se debe sospechar en un paciente VIH positivo que, con una clínica de vías respiratorias, presenta un nivel bajo de linfocitos CD4 (menos de 50/ul) y radiografía de tórax con opacidades granulares y esputo no purulento (ver anexos Tabla No. 1) (25,26).

3.7.3 Sarcoma de Kaposi

Es la neoplasia más frecuente en pacientes con SIDA. Es una enfermedad principalmente de hombres. Hay al menos ocho hombres por cada mujer. El sarcoma de Kaposi (SK) es parcialmente causado por el virus herpes humano tipo 8 (VHH 8). Al igual que muchas complicaciones de infección por VIH, su incidencia ha disminuido en los últimos años, con el uso de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (27).

En la mayoría de pacientes se presenta con lesiones cutáneas en forma de máculas, placas o nódulos de color violáceo y generalmente palpable, de distintos tamaños. Típicamente aparece en la mitad superior del cuerpo: cabeza, cuello y mitad superior del tórax, si bien puede afectar toda la superficie corporal. Es muy frecuente la afección de la mucosa oral, sobre todo en la mucosa palatina (27,28).

En los pacientes con SK cutáneo puede detectarse afección visceral, en general en intestino delgado y colon. También puede estar afectando hígado, pulmones, ganglios linfáticos, corazón y cerebro (ver anexos Tabla No. 1) (28,29).

3.7.4 Micosis

Los hongos son organismos que en la naturaleza ocupan un importante nicho ecológico. Se encuentran en la tierra, el agua, sobre restos orgánicos, las plantas y los animales. Entre las infecciones causadas por hongos que tienen importancia en los pacientes con SIDA son: Candidosis, Criptococosis, aspergilosis, Histoplasmosis, coccidioidomicosis, etc (30).

3.7.4.1 Candidosis

Las especies de *Candida* son hongos levaduriformes. Aunque su poder patógeno es conocido desde la época de Hipócrates, su interés creciente comienza a partir de 1940 con la introducción de la antibioterapia. El principal representante del grupo es la *Candida albicans*, aunque muchas otras especies son fuente bien documentada de infecciones, especialmente en los inmunodeficientes (31,32).

Las especies de *Candida* pueden ocasionar cualquier tipo de patología en el paciente VIH positivo, la candidosis se divide en varios tipos clínicos.

- Candidosis cutánea: se presenta en pliegues naturales del cuerpo y áreas húmedas. Se puede observar pérdida de tejido en algunos casos.
- Candidosis oral: también se le conoce como muget o algodoncillo, son placas blanquecinas y áreas eritematosas localizadas en los carrillos, lengua, labios y comisura de los labios. Puede llegar a extenderse al esófago, desarrollándose una esofagitis. Se suele presentar dificultad para deglutir, puede ocasionar hemorragias por ulceración y perforación.
- Candidosis genital: es causa frecuente de vaginitis en mujeres sean o no inmunodeficientes. Suele existir un flujo vaginal abundante y sobre todo predomina el prurito; la vagina y los labios presentan eritema que se puede extender al periné.
- ◆ Candidosis sistémica: puede presentarse daño a nivel del sistema respiratorio, sistema urinario, sistema nervioso central, sistema digestivo y diseminarse por todo el organismo originando una candidosis generalizada. Eventualmente también puede estar invadiendo tiroides, ovarios, adrenales, hueso y nódulos linfáticos (ver anexos Tabla No. 1) (31-33).

3.7.4.2 Cryptococosis

El *Cryptococcus neoformans* es un hongo levaduriforme, en muestras clínicas se caracteriza por presentar las levaduras redondas con una sola gemación y una cápsula de mucopolisacáridos. Se cree que la enfermedad se produce por inhalación de aerosoles que contienen el microorganismo (30,34).

La enfermedad que el *Cryptococcus* ocasiona con más frecuencia es la meningitis criptocócica; Si existen afecciones de los pares craneales puede existir disminución de la agudiza visual, parestesias faciales, diplopía; rara vez hay convulsiones aunque pueden observarse sacudidas mioclónicas. El paciente puede desarrollar demencia por acción directa de la infección sobre el cerebro (30,34).

La criptococosis pulmonar puede ser asintomática o producir sólo expectoración a veces con estrías sanguinolentas; algunos pacientes refieren dolor precordial. Las manifestaciones cutáneas son raras; pueden ser únicas o múltiples sobre todo en cara o cuero cabelludo que por lo general son indoloras (ver anexos Tabla No. 1) (30).

3.7.4.3 Histoplasmosis

El agente causal es el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. La resistencia natural a la infección es bastante alta y la reinfección es muy rara (31).

Enfermedad diseminada aguda (fiebre, adenopatías, síntomas respiratorios, diarreas, lesiones cutáneas o en mucosas y hepatoesplenomegalia). La primoinfección pulmonar, en general benigna y asintomática, se produce por inhalación de las esporas del hongo (33,35).

Los defectos en la inmunidad celular favorecen la aparición de las formas diseminadas, las cuales son particularmente graves en los pacientes con SIDA, con existencia de infiltrados pulmonares, bilaterales y difusos, coexistiendo generalmente con lesiones cutáneas, sobre todo en cara, cuello y tronco. La pancitopenia y la insuficiencia suprarrenal son frecuentes (ver anexos Tabla No. 1) (36).

3.7.5 Enfermedades gastrointestinales por coccidios

Cryptosporidium parvum causa frecuentemente enteritis; localizándose el parásito en las microvellosidades intestinales. A diferencia de otros coccidios como *Isospora belli*, los ooquistes que se excretan con las heces son infectivos, no precisando una maduración fuera del huésped (38).

En los últimos años se ha producido una disminución notable de la incidencia de esta infección, así como una mejoría clara de diarrea por *Cryptosporidium* en pacientes tratados con combinaciones de antirretrovirales de gran eficacia (TARGA) (1,33).

Isospora belli es un coccidio del suborden *Eimeriina*, familia *Eimeriidea*. El desarrollo del parásito en el intestino es intracelular y libera ooquistes inmaduros que completan su maduración fuera del organismo (33).

Cyclospora cayetanensis, este coccidio descrito inicialmente como alga, se clasifica dentro del género *Cyclospora*. Parece estar ampliamente distribuido en el mundo y hasta ahora sólo se ha hallado en heces de seres humanos. Causa un cuadro diarreico con astenia importante que puede durar de días a varias semanas. Se ha descrito en viajeros inmunocompetentes y en pacientes VIH positivos (ver anexos Tabla No. 1) (39, 40).

3.7.6 Tuberculosis pulmonar

En todo el mundo, tuberculosis pulmonar (TB) es el tipo más común de tuberculosis en personas con infección por VIH. La adición de TB pulmonar a la lista de enfermedades indicadoras de SIDA está basada en el fuerte enlace epidemiológico entre la infección por VIH y el desarrollo de TB pulmonar. Las personas coinfectadas con VIH y TB pulmonar tienen un riesgo sustancialmente más grande de desarrollar TB pulmonar activa comparada con personas sin infección de VIH. También hay una sustancial asociación entre personas infectadas con VIH y TB pulmonar cuando se compara con personas infectadas con VIH con tuberculosis extrapulmonar (41, 42).

La medición de linfocitos CD4 en pacientes con VIH y TB pulmonar, se encuentran entre 250 a 500 células/ul. En comparación, la medición de linfocitos CD4

en pacientes con TB extrapulmonar es de 242 células/ul y un rango de 70 a 79 células/ul en pacientes con TB diseminada o miliar (ver anexos Tabla No. 1) (41-43).

3.8 DEFINICIONES Y CLASIFICACIONES DE SIDA

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA representa la expresión clínica final de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Además de la destrucción del sistema inmunitario, que es la característica más importante de la enfermedad. Con fines de establecer comparaciones que permiten evaluar los ensayos clínicos de diferentes tratamientos, establecer el valor pronóstico de determinados marcadores o conocer la historia natural de la infección, se ha hecho necesario establecer criterios que definan y clasifiquen el estado de SIDA (4).

Un sistema de clasificación para VIH ideal debe tener varias características importantes. Primero, categorías que se excluyan mutuamente, que reflejen el rango completo de resultados clínicos de infección asintomática a enfermedad seria. Segundo el sistema de clasificación debe ser clínicamente relevante y refleje un aumento en la severidad de la enfermedad. Tercero, los clínicos o investigadores para los cuales esté proyectado el sistema de clasificación tienen que ser capaces de aplicar el sistema bajo sus condiciones usuales de trabajo (4,6).

El sistema revisado de clasificación para SIDA debe realizarse en todos los servicios de salud que llevan a cabo vigilancia de la infección por VIH. Debido a que los datos de vigilancia de SIDA continúan representando únicamente una porción de la morbilidad total causada por VIH, la vigilancia de infección puede ser particularmente útil para la descripción del impacto total del VIH en los servicios de salud (2).

En distintos países se usan definiciones de caso diferentes según las características demográficas (niños, adultos, aparición relativa de infecciones oportunistas) y la infraestructura de laboratorio y capacitación disponible. Las definiciones de caso que más se usan actualmente abarcan países con: medios de laboratorio más complejos como la clasificación del CDC y medios de laboratorio limitados como Abdiyán, Bangui/OMS, Caracas/OPS revisada (6).

3.8.1 Clasificación revisada del CDC en 1993

En 1991 el CDC en colaboración con el concilio de epidemiólogos de estado y territorio (CSTE), propuso una expansión de la definición de casos en la vigilancia de SIDA. Esta propuesta estuvo disponible al comentario público en noviembre de 1991 y fue discutida en una reunión abierta en septiembre de 1992. Basándose en la información presentada y revisada durante el periodo de comentario público y de las reuniones abiertas, el CDC en colaboración con el CSTE ha expandido la definición de casos de SIDA para vigilancia e incluye a todas las personas infectadas con VIH con un recuento de linfocitos T CD4 menor de 200/ul. Además de las 23 condiciones clínicas en la definición previa de SIDA, la definición expandida incluye: tuberculosis pulmonar, neumonía recurrente y cáncer cervical invasivo. Esta definición expandida para el reporte de casos de SIDA propuesta por el CDC es efectiva desde Enero de 1993 (2).

Sin embargo, las manifestaciones clínicas no constituyen buenos marcadores de progresión porque aparecen tardíamente en el curso de la infección por VIH, cuando el compromiso inmunológico ya se ha establecido y, por tanto sólo se usan para documentar el estadio de la infección y como indicadores de fracaso de la terapia antirretroviral. De manera que es muy importante identificar pruebas de laboratorio que tengan capacidad para predecir la progresión clínica de la infección durante el estadio asintomático y puedan usarse independientemente de la clínica como marcadores sustitutos. Por tal razón, el sistema revisado para clasificación de la infección de VIH está basado en el estándar clínico recomendado de monitoreo de recuentos de linfocitos CD4, ya que este parámetro correlaciona consistentemente con la disfunción inmune relacionada con VIH y progresión de la enfermedad y provee la información necesaria para guiar el manejo médico de personas infectadas con VIH. También permite el uso de porcentajes de células T CD4 en lugar del recuento absoluto de linfocitos T CD4. Otros marcadores del estado del sistema inmune como neopterina sérica, beta – 2 – microglobulina, antígeno de VIH p24, receptores solubles de interleucina – 2, inmunoglobulina A y reacción cutánea de hipersensibilidad tardía (DHT), pueden ser útiles en la evaluación de pacientes individuales, pero no son fuertemente predictivos de la progresión de la enfermedad o como medición de la inmunosupresión específica relacionada a VIH como son los recuentos de linfocitos T CD4. Las reacciones

cutáneas de DHT algunas veces se usan en combinación con el test de tuberculina de Mantoux para evaluar pacientes infectados con VIH, tuberculosis y anergia (2, 44).

De acuerdo a esta clasificación hay tres categorías según la cifra de linfocitos T CD4, en la categoría 3 con un recuento menor de 200 células/ul se encuentra el paciente afectado de SIDA aunque no tengan manifestaciones clínicas indicadoras de SIDA (ver anexos Tabla 2) (2,5).

La categoría clínica A se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomático con o sin linfadenopatía generalizada persistente (ver anexos Tabla 3) (4, 5).

La categoría clínica B se aplica a pacientes que presentan o hayan presentado síntomas debido a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por VIH o cuyo tratamiento y cuidado pueden complicarse debido a presencia de infección por VIH (ver anexos Tabla 3) (4,5).

La categoría clínica C se aplica a pacientes que presentan o hayan presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA de 1987 más otras tres nuevas que se han añadido y han sido aceptadas también por la OMS para Europa (ver anexos Tabla 3) (4,5).

Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de SIDA. las últimas dos categorías (A3 y B3) representan una ampliación respecto a la definición de 1987, basada exclusivamente en el recuento de linfocitos CD4 que, por el momento, no ha sido aceptada por la OMS para Europa (4).

3.8.2 Definición de caracas de 1989 (Original y revisada)

En Caracas Venezuela en febrero de 1989 la OPS/OMS propuso la modificación de la clasificación de Bangui, África, ya que mostraba una baja sensibilidad y especificidad para la definición de VIH/SIDA entre el 35 al 65% de confirmación. Ambas clasificaciones están dirigidas a los países donde se dificulta la realización del conteo de linfocitos CD4 de forma rutinaria y las definiciones que se basan en estos resultados no son prácticas para ser usada en países en vías de desarrollo. La propuesta de Caracas, a diferencia de la Bangui requiere una serología positiva de VIH, ausencia de cáncer u otra causa de inmunosupresión y un puntaje acumulado a 10, asignado a varias enfermedades o síntomas. Esta nueva modificación ha sido probada en pacientes brasileños, alcanzando una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% (ver anexos Tabla 4) (5,6).

La definición de Bangui incluye como criterios mayores, a la fiebre prolongada por más de un mes, pérdida de peso involuntario mayor del 10 % del peso corporal total y diarrea crónica por más de un mes. Los criterios menores son: tos persistente por más de un mes en ausencia de tuberculosis pulmonar y los siguientes hallazgos al realizar el examen físico: dermatitis prurítica generalizada, herpes zoster, candidosis orofaríngea, herpes simple crónico ulcerativo o agresivo y linfadenopatía generalizada. La presencia de sarcoma de Kaposi o criptococosis se considera evidencia suficiente para establecer el diagnóstico. Un caso de SIDA se define cuando el portador presenta por lo menos 2 signos mayores y 1 menor, en ausencia de otras causas de inmunodepresión. No se necesitan evidencias serológicas de infección por VIH para usar esta definición (45).

El conocimiento de definiciones de caso como las de Bangui y Caracas permite al médico enfrentar el diagnóstico positivo de SIDA y el diagnóstico diferencial en condiciones de carencia de recursos y falta de facilidades de laboratorio para definir las infecciones oportunistas o las neoplasias que pueden estar afectando al enfermo y brinda la posibilidad de orientar el diagnóstico de SIDA aún cuando no disponga de pruebas serológicas de detección de anticuerpos contra el VIH. También debe tenerse en cuenta que el valor predictivo de estas definiciones depende de la prevalencia de la infección por VIH en la población donde se emplee (6, 46).

3.8.3 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA PARA LA INFECCIÓN POR VIH PROPUESTA POR OMS/CDC EN 1987.

- Grupo I: Infección aguda.
- Grupo II: Infección asintomática.
- Grupo III: Linfadenopatía generalizada persistente.
- Grupo IV: Otras enfermedades:
 - Subgrupo A: Enfermedad constitucional.
 - Subgrupo B: Enfermedad neurológica.
 - Subgrupo C: Enfermedad infecciosa secundaria

Categoría C1: Enfermedad infecciosa especificada en la definición SIDA del CDC.

Categoría C2: Otras enfermedades infecciosas secundarias.

- Subgrupo D: Cánceres secundarios.
- Subgrupo E: Otras condiciones.

La clasificación OMS/CDC revisada en 1987 fue desarrollada con fines epidemiológicos, por consiguiente no facilita el manejo clínico ni proporciona información para el pronóstico. Por ejemplo, distingue entre pacientes asintomáticos (estadio II, y pacientes del estadio III con linfadenopatía generalizada persistente (LGP), cuando actualmente se reconoce para ambos grupos un pronóstico semejante (47,48).

Como todos los pacientes con síntomas por la inmunodepresión que causa la infección por VIH no cumplen criterios para ser clasificados como portadores del SIDA, en la década de los 80 se hizo popular el concepto de complejo relacionado con el SIDA (CRS). Se han propuesto diferentes definiciones de CRS, la mayoría de ellas requieren exámenes de laboratorio que son impracticables en países en vías de desarrollo. Una de las definiciones de CRS incluye como signos o síntomas clínicos los siguientes elementos: linfadenopatía periférica, fiebre mayor de 38 °C, pérdida del 10 % o más del peso corporal total, malestar o fatiga y sudoración nocturna y como datos de laboratorio: anemia, leucopenia o linfopenia, trombocitopenia, hipergammaglobulinemia, disminución del número de células CD4+, inversión del cociente CD4/CD8, respuesta disminuida de los linfocitos a mitógenos, energía cutánea y niveles elevados de inmunocomplejos circulantes. Un paciente con CRS debe presentar 2 o más signos o síntomas y 2 datos de laboratorio durante, al menos 3 meses (47,48).

La clasificación OMS/CDC de 1987 se aplica a individuos en los que se ha confirmado la infección por VIH. La expresión clínica más frecuente de la infección aguda (grupo I) es un cuadro autolimitado, similar a la mononucleosis infecciosa, pero pueden presentarse procesos más serios como meningitis aséptica o mielopatía aguda por el propio VIH e inmunosupresión transitoria. Estos síntomas se asocian a seroconversión para VIH. Muchas veces la infección aguda no tiene manifestaciones clínicas o son tan leves que el paciente no las percibe. Todo paciente del grupo I puede ser reclasificado en otro grupo siguiendo la resolución de este síndrome agudo. La

mayor parte de los pacientes infectados se encuentra en el estadio asintomático (grupo II); estos individuos pueden ser subclasificados de acuerdo con los datos de laboratorio y para pertenecer a este grupo no deben haber tenido síntomas o signos previos que puedan hacerlos clasificar en los grupos III o IV (48).

La LGP se caracteriza por adenopatías de 1 cm de diámetro o mayores en 2 o más cadenas extrainguales durante más de 3 meses. Cada subgrupo del grupo IV puede incluir individuos con muy pocos síntomas o severamente enfermos; por lo que no todos se clasifican como enfermos de SIDA. La enfermedad constitucional se define por uno o más de los siguientes elementos: fiebre o diarrea persistente por más de un mes y pérdida de peso mayor del 10 % del peso corporal total; en ausencia de otra causa diferente de la infección por VIH. La enfermedad neurológica se define por una o más de las siguientes condiciones: demencia, mielopatía o neuropatía periférica; en ausencia de otra causa diferente de la infección por VIH. Las enfermedades infecciosas de la categoría C1 son neumonía por PCP e infecciones por hongos, y las de categoría C2 incluyen: leucoplasia vellosa oral, candidosis oral, herpes zoster, bacteremia recurrente por *Salmonella*, nocardiosis y tuberculosis (47,48).

3.8.4 Sistema de clasificación clínica para la infección por VIH propuesta por OMS en 1990.

En 1990 la OMS propuso una definición clínica para la infección por VIH, que evidencia valores pronósticos en el avance de infección por VIH a la enfermedad SIDA. Este sistema de clasificación incluye un eje clínico y de laboratorio. Se han realizado varios estudios evaluando el sistema de clasificación de la OMS, principalmente en Norte América, Europa y Sudamérica (4,5,47).

En este sistema de clasificación las personas son categorizadas en uno de cuatro estadios clínicos y en uno de tres estadios de laboratorio (A, B y C) en dependencia del nivel de células CD4+ o en su defecto del número total de linfocitos. Los estadios clínicos incluyen las siguientes categorías de pronóstico clínico: en el estadio clínico 1 se encuentran los pacientes con infección asintomática, sin importar los resultados de laboratorio. El estado clínico 2 se define como enfermedad leve o moderada, donde se observa pérdida de peso e infecciones respiratorias recurrentes. El estado clínico 3 es

definido como moderado, donde las infecciones bacterianas específicas son evidentes. El estado clínico 4 incluye todas las condiciones que definen SIDA. (ver anexos Tabla 5) (4,5).

El sistema de OMS incorpora una escala de rendimiento y un recuento total de linfocitos T CD4 en los países donde estos recuentos no están disponibles (2).

En Kigali Rwanda se elaboró un estudio de cohorte prospectivo con 4 años de seguimiento, se midieron signos clínicos y síntomas de enfermedad por VIH, ensayos de laboratorio (incluyendo conteo sanguíneo completo y coeficiente de eritrosedimentación) y mortalidad acumulativa. El objetivo fue desarrollar un sistema de clasificación para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) para el sub-Sahara África basándose en una evaluación del sistema de la Organización mundial de la Salud (OMS) y predictores de mortalidad. Fueron evaluadas en el estudio 412 mujeres infectadas por el VIH reclutadas de clínicas prenatales y pediátricas.

Se realizaron 4 tipos de análisis. Primero se evaluó la supervivencia usando el sistema actual de la OMS. Segundo, se hizo una serie de análisis exploratorios para evaluar el significado pronóstico de varias características clínicas y mediciones de laboratorio. Tercero se evaluó el decaimiento de mujeres que murieron durante el período de seguimiento y se describió el tiempo desde que se reportó por primera vez cierta condición clínica hasta la fecha de muerte. Cuarto, se propusieron algunas revisiones al sistema de clasificación de la OMS y se evaluó el efecto de estas modificaciones. Debido a que el conteo de CD4+ no estaba disponible, se basó el estudio en el recuento total de linfocitos.

Los estadios Clínicos fueron modificados de la siguiente manera:

- Estado clínico I: Igual que el estadio clínico de la OMS (ver anexos tabla No. 5)
- Estado clínico II: Se incluyen manifestaciones mucocutaneas menores, úlceras orales y genitales agudas.
- Estado clínico III: No se incluyen *candida* oral, índice de masa corporal 19 Kg/m^2 o menos es sustituida por pérdida de peso y no se incluye tuberculosis pulmonar.

Neumonía, meningitis y piomiositis fueron consideradas infecciones bacterianas severas.

- Estado clínico IV: adición de *candida* oral, sustitución de índice de masa corporal de 19 Kg/m² o menor por pérdida de peso, adición de úlceras orales y genitales crónicas (con duración igual o mayor de 1 mes) y tuberculosis pulmonar.

Al momento de la evaluación inicial, 35% de las mujeres se encontraban en el estadio clínico OMS I, 39% en el estadio clínico II, 19% en el estadio clínico III y 8% estaban en el estadio IV. Aunque el estadio I y II fueron asociadas con mejor pronóstico, el estadio II y IV se traslapaban con un estadio II asociado con un peor pronóstico a los 12 meses. La mortalidad acumulativa a los 36 meses fue de 9% para mujeres en el estadio clínico I de OMS, 15% para el estadio II, 25% para el estadio III y 27% para aquellas en el estadio IV (P=0.088).

En la evaluación inicial, 40% de las mujeres se encontraban en el estadio clínico I modificado, 30% en el estadio II, 18% en el estadio III y 12% en estadio IV. De acuerdo con este sistema, las mujeres fueron diferenciadas en términos de supervivencia, sin traslape. La mortalidad acumulativa a los 36 meses fue de 7% en el estadio modificado I, 15% en el II, 19% para el III y 36% para aquellas en el estadio IV (P< 0.001).

Con base en este análisis, un sistema de clasificación relevante para Sub-Saharan Africa refleja el grado de resultados relacionados al VIH; tiene una fuerte significancia pronóstica, incluye pruebas de laboratorio disponibles y de bajo costo y puede ser utilizado tanto por clínicos como por investigadores.

3.8.5 Definición de casos de SIDA para Abidyán (modificado)

- Pérdida de peso corporal (de más del 10%), caquexia o ambas, con diarrea intermitente o constante durante al menos un mes, que no se deba a una enfermedad que no esté relacionada con la infección de VIH.
- Tuberculosis con las características de pérdida de peso corporal antedichas o tuberculosis diseminada (que afecta por lo menos a dos órganos diferentes), miliar o extrapulmonar (que puede diagnosticarse presuntivamente).

- Sarcoma de Kaposi.
- Deficiencia neurológica suficiente para impedir las actividades diarias independientes que no se deba a una enfermedad que no esté relacionada con la infección por el VIH (por ejemplo, un traumatismo).
- Candidosis esofágica (que puede diagnosticarse presuntivamente en presencia de disfagia y candidosis oral)

Para la vigilancia epidemiológica, se considera que un adulto (mayor de 12 años de edad) tiene SIDA si la prueba de los anticuerpos contra el VIH da positiva y una o varias de las enfermedades antedichas están presentes (49).

IV. JUSTIFICACIÓN

Los sistemas revisados de clasificación y definición de SIDA, proporcionan un marco para la categorización de morbilidad e inmunosupresión por VIH y darán lineamientos para evaluar el impacto total de la epidemia de VIH. El conocimiento del espectro de condiciones clínicas y la extensión de la inmunosupresión que puede ocurrir durante el transcurso de la infección por VIH, son importantes para la pronta evaluación y provisión de servicios de salud profilácticas y terapéuticas (2, 4).

En Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social a través del Programa Nacional de Prevención y Control de ITS/VIH/SIDA, ha notificado 4,401 casos de SIDA, datos acumulados de 1984 al 31 de Enero del 2002 (ver anexos Tabla 6) (5). De acuerdo a los datos anteriores, puede existir un subregistro de casos de SIDA, ya que pese a que se cuenta con tres definiciones y clasificaciones para casos de SIDA, en Guatemala no se han unificado criterios para regirse por alguno de los sistemas de clasificación mencionados anteriormente. La causa fundamental de este subregistro puede estar asociado a la falta de un sistema de clasificación. Con un sistema de clasificación, reportar los casos de SIDA puede simplificarse. Una definición de casos de SIDA simplificado será particularmente importante para clínicas de pacientes ambulatorios en las cuales la disponibilidad de personal para conducir vigilancias está limitada y para las que se reporta un incremento en la proporción de casos de SIDA (42).

V. OBJETIVOS

- 1- Comparar la concordancia entre los esquemas propuestos por la OMS y OPS versus CDC, la cual incluye recuento de linfocitos CD4 para la clasificación y definición de SIDA.

- 2- Determinar cuál de estos esquemas es el más aplicable a una clínica hospitalaria urbana.

VI. HIPÓTESIS

La concordancia entre los diferentes esquemas de clasificación y definición de SIDA a evaluar, es mayor del 0.5.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO Y MUESTRA

Universo

Pacientes que viven con VIH/SIDA que acuden a la clínica familiar “Luis Ángel García”, en el Hospital General San Juan de Dios.

Muestra

50 Pacientes.

7.2 RECURSOS

7.2.1 Humanos

- Br. Verónica Girón Figueroa.
- Licda. Q.B, MSPH Blanca Samayoa Herrera.
- Licda. Tamara Velásquez.

7.2.2 Institucionales

- Laboratorio Clínico A.S.I (Asociación de Salud Integral).
- Clínica Familiar “Luis Ángel García” Hospital General San Juan de Dios.

7.2.3 Físicos

Reactivos

- Reactivos para recuento de linfocitos T- CD4/CD8
- Solución fijadora de Formalina.
- Solución de Facsflow

7.2.4 Equipo y materiales de laboratorio

- Tubos vacutainer con EDTA
- Agujas vacutainer
- Algodón y alcohol
- Gradilla
- Pipeta calibrada de 50 ul
- Tips
- Citómetro de flujo (FACScount)
- Agitador de muestras Vortex
- Cloro
- Refrigeradora

- Marcador indeleble
- Cuaderno con espiral para anotar resultados
- Guantes desechables
- Pizeta plástica
- Lentes de Bioseguridad
- Bata de laboratorio
- Computadora para programa de EPI INFO
- Impresora
- Hojas de papel bond

7.3 METODOLOGÍA

7.3.1 Recuento de linfocitos CD4

- Las muestra de sangre venosa fueron extraídas en tubos vacutainer con EDTA
- Se rotularon las muestras con sus respectivos códigos.
- Se mezclaron por vortex los viales de reactivo para CD4/CD8 durante 5 seg
- Se destaparon los viales de reactivo CD4/CD8
- Fueron agregados 50 ul de muestra, previamente homogeneizada a cada vial de reactivo
- Se taparon nuevamente los viales y se mezclaron por 5 seg
- Las muestras preparadas fueron incubadas en oscuridad durante 65 minutos
- Se agregaron 50 ul de solución fijadora a cada vial de muestra
- Los viales se taparon y mezclaron nuevamente por vortex durante 5 seg
- Las muestras preparadas fueron leídas en el citómetro de flujo
- Se anotaron los resultados obtenidos.

7.3.2 Obtención de los estadios VIH/SIDA según las clasificaciones sugeridas

- Fueron revisadas las historias clínicas, previo al consentimiento del coordinador.
- Se utilizaron datos de las historias clínicas que abarcaron +/- 2 meses antes y después del recuento de linfocitos CD4.
- Se asignó a cada historia clínica un código.
- Las historias clínicas fueron evaluadas por los médicos de la Clínica Familiar, para aplicar las tres definiciones y clasificaciones mencionadas.
- Documentación de los resultados.

7.4 DISEÑO ESTADÍSTICO

Estudio descriptivo observacional retrospectivo y de seguimiento con muestreo no probabilístico por conveniencia, todos los datos se almacenarán en el programa Epi-Info 6.

7.4.1 Análisis de datos

La exactitud y consistencia interna de los datos se verificará a través del programa check file del paquete epidemiológico EPI-Info 6.0. Todos los análisis se efectuarán en este mismo programa e incluirán:

Determinación de fiabilidad de las clasificaciones y definiciones propuestas por OMS, OPS y CDC, a través del cálculo del índice Kappa entre las evaluaciones de los médicos y los diferentes esquemas de clasificación de la siguiente manera: intra observador, intra observadores, usando como esquema patrón la clasificación del CDC.

VIII. RESULTADOS

Se comparó la concordancia entre los esquemas de clasificación de VIH/SIDA propuestos por OMS, OPS y CDC. Se realizó recuento de linfocitos CD4 por citometría de flujo a 50 pacientes que asisten a dicha clínica, luego se recopiló la historia clínica de cada uno de ellos y se solicitó a cuatro médicos los cuales analizaron las 50 historias clínicas, cada uno, para hacer un total de 200 pacientes. Los médicos evaluaron en dos visitas los diferentes esquemas de clasificación, usando como esquema de comparación el propuesto por el CDC. Los resultados se obtuvieron a través del cálculo del índice de concordancia Kappa intra e inter observador.

El índice Kappa se utilizó como un indicador de concordancia ajustado que tomó en cuenta la concordancia causal. El índice Kappa se representó como la proporción de concordancias además de la esperada por casualidad y su valor varió de “- 1” (desacuerdo total) a “1” (concordancia total).

De los 50 pacientes incluidos en el presente estudio, 26 (52%) eran hombres y 24 (48%) mujeres. La edad media fue de 30 años, la mínima de 14 años y la máxima de 58 años. Con respecto a los recuentos de de linfocitos CD4: la media (80%) es menor de 200 cel/ μ l, el 10% mayor de 200 cel/ μ l, la media fue de 127.44 cel/ μ l, la mínima 8 cel/ μ l y el recuento máximo fue de 694 cel/ μ l (Tabla 1).

Tabla 1
Características Generales de la población estudiada (N=50^a)

Características	n	%
Género		
Hombres	26	52
Mujeres	24	48
Edad		
≤ 30 años	29	60
> 35 años	21	40
Recuento de células CD4		
< 200 cel/ul	40	80
≥ 200 cel/ul	10	20
<hr/> X^b : 127.44 cel/ μ l min: 8 cel/ μ l max: 694 cel/ μ l <hr/>		

^a Número de pacientes evaluados.

^b X: promedio; cel/ μ l: células por microlitro.

En la Tabla 2 se presenta la comparación de las clasificaciones de OMS, OPS y CDC con los recuentos de linfocitos CD4. Se hizo esta comparación pues el recuento de estas células se utiliza como indicador para el inicio de la terapia antirretroviral de pacientes con SIDA.

Tabla 2
Comparación de los esquemas de clasificación versus
recuento de células CD4 (N= 200^a)

Clasificación	Visita 1			Visita 2		
	Recuento de CD4 <200 cel/ul	>200 cel/ul	Total	Recuento de CD4 <200 cel/ul	>200 cel/ul	Total
OMS						
SIDA	33	0	33	78	0	167
VIH	134	33	167	89	33	33
<i>Kappa^b</i>	0.08			0.22		
OPS						
SIDA	42	5	47	42	6	48
VIH	125	28	153	125	27	152
<i>Kappa^b</i>	0.04			0.02		
CDC						
SIDA	108	3	111	161	4	165
VIH	59	30	89	6	29	35
<i>Kappa^b</i>	0.33			0.82		

^a Número de repeticiones en 50 pacientes evaluados

^b Valor Kappa: índice de concordancia

El esquema de OMS basa su clasificación en características clínicas, las cuales están divididas por estadios, en el estadio 4 se encuentran las características clínicas indicadoras de SIDA. La clasificación OPS clasifica SIDA con un puntajes asignados a los distintos eventos. El esquema de CDC a diferencia de los esquemas anteriores, presenta un marcador inmunológico cuantitativo como lo es el recuento de linfocitos CD4. Con este esquema, todos los pacientes con recuento de linfocitos CD4 menor de 200 deben ser considerados en etapa SIDA. Para la clasificación OMS el índice de concordancia para la segunda visita mejoró de 0.08 a 0.22 aunque no fue el ideal ya que de acuerdo al índice Kappa la concordancia total es de 1. Con estos mismos criterios, se observó que el esquema de

OPS para la segunda visita fue de 0.02. En la clasificación CDC con los mismos criterios, que para la segunda visita, cuando además de las características clínicas hay recuento de linfocitos CD4, mejoró la concordancia entre los médicos ya que esta fue de 0.82.

En la Tabla 3 se observan los resultados de la comparación de los esquemas de clasificación propuestos por OMS y OPS con la clasificación CDC utilizada como estándar de oro.

Tabla 3
Comparación de las Clasificaciones ante el Esquema de CDC
Como estándar de oro (N= 200^a)

Clasificación	Clasificación CDC ^b					
	Visita 1			Visita 2		
	VIH (89)	SIDA (111)	Total	VIH (35)	SIDA (165)	Total
OMS						
VIH	86	81	167	35	87	122
SIDA	3	30	33	0	78	78
<i>Valor Kappa^c</i>	0.21			0.23		
OPS						
VIH	80	73	153	120	32	152
SIDA	31	16	47	45	3	48
<i>Valor Kappa^c</i>	0.09			0.08		
Programa Nacional del SIDA^d						
VIH	54	67	121			
SIDA	57	22	79			
<i>Valor Kappa^c</i>	-0.26					

^a Número de repeticiones en 50 pacientes evaluados

^b Incluye recuento de linfocitos CD4 y signos y síntomas (ver tablas 2 y 3 de anexos)

^c Valor Kappa: Índice de concordancia

^d Solamente para la primera visita

Al comparar las clasificaciones ante el esquema de CDC se observa que los signos y síntomas incluidos en las otras clasificaciones, no son suficientes elementos para realizar la clasificación del estadio en que se encuentra el paciente (VIH o SIDA). De acuerdo al esquema CDC 89 pacientes eran VIH y 111 SIDA en la primera visita y en la segunda visita 165 y 35 respectivamente. Sin embargo, según la clasificación OMS sólo 30 y 78 para fueron clasificados como SIDA para la primera y segunda visita respectivamente. La clasificación OPS fue la más discordante que la anterior ya

que de 165 clasificados como SIDA por CDC solamente se clasificaron 16 pacientes en la primera visita y 3 en la segunda. El índice de concordancia obtenido para OMS en la primera visita fue de 0.21 y para la segunda de 0.23. Para la clasificación OPS los índices de concordancia para la primera y segunda visita fueron de 0.09 y 0.08 respectivamente. Con respecto a la clasificación clínica del Programa Nacional de SIDA, el valor Kappa fue mucho más discordante que en las anteriores clasificaciones (Kappa = 0.26).

En la tabla No. 4 se comparan las clasificaciones de los médicos en la segunda visita tomando como base los recuentos de CD4. Aunque se tenga el recuento de CD4 como marcador numérico hubo discrepancia en los valores de concordancia. Los médicos 2 y 3 fueron los más concordantes con un valor Kappa de 0.96.

Tabla 4
Comparación de la clasificación de los estadios VIH/SIDA, durante la segunda visita entre los médicos tomando como base el recuento de CD4 (N= 50¹)

Médico	Clasificación		Total
	VIH > 200 cel/μl (9)	SIDA > 200 cel/μl (41)	
Médico 1			
VIH >200 cel/μl	7	1	8
SIDA <200cel/μl	2	40	42
Valor Kappa ²	0.78		
Médico 2			
VIH >200 cel/μl	8	0	8
SIDA <200cel/μl	1	41	42
Valor Kappa ²	0.96		
Médico 3			
VIH >200 cel/μl	8	0	8
SIDA <200cel/μl	1	41	42
Valor Kappa ²	0.96		
Médico 4			
VIH >200 cel/μl	9	2	11
SIDA <200cel/μl	0	39	39
Valor Kappa ²	0.82		

^a Número de repeticiones en 50 pacientes evaluados

^b Valor Kappa: Índice de concordancia

En la tabla No. 5 se indican los valores de concordancia entre todos los médicos en los diferentes esquemas de clasificación para SIDA. Al comparar los valores Kappa se observaron diferencias significativas, principalmente en la clasificación OPS en la segunda visita entre el médico 1 y 4.

Para la clasificación OMS el médico No. 4 fue discrepante en relación a los otros médicos, tanto para la primera como en la segunda visita. En la clasificación CDC hay gran mejoría principalmente en la segunda visita entre los médicos 2 y 3 con un valor Kappa perfecto (Kappa 1.00)

Tabla 5
Comparación de los valores Kappa entre los médicos de CFLAG* con los
Diferentes esquemas de clasificación de SIDA

Clasificación	Médico	Visita 1				Visita 2			
		1	2	3	4	1	2	3	4
OPS	1	NA	0.38	0.43	0.7	NA	0.46	0.27	-0.34
	2	0.38	NA	0.29	0.33	0.46	NA	0.54	0.29
	3	0.43	0.29	NA	0.53	0.27	0.54	NA	0.04
	4	0.7	0.33	0.53	NA	-0.34	0.29	0.04	NA
OMS	1	NA	0.4	0.23	0.02	NA	0.56	0.44	0.19
	2	0.4	NA	0.25	0.07	0.56	NA	0.61	0.29
	3	0.23	0.25	NA	0.08	0.44	0.61	NA	0.31
	4	0.02	0.07	0.08	NA	0.19	0.29	0.31	NA
CDC	1	NA	0.27	0.35	0.22	NA	0.85	0.85	0.68
	2	0.26	NA	0.18	0.52	0.85	NA	1	0.81
	3	0.35	0.18	NA	0.56	0.85	1	NA	0.81
	4	0.22	0.52	0.56	NA	0.68	0.81	0.81	NA

NA: No Aplica

*Clínica Familiar Luis Ángel García

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El propósito de los sistemas de clasificación de las infecciones por VIH consiste en unificar los términos bajo los que se estratifica a pacientes para ensayos clínicos terapéuticos, además de la planeación de los recursos de salud, tanto individual como colectiva. Ninguno de estos sistemas se aplica a todas las realidades sociales, aún en regiones geográficas determinadas

El 80% de los pacientes en la muestra de población estudiada tenían recuentos de linfocitos CD4 menos de 200 cel/ μ l. Es decir que los pacientes buscan ayuda médica cuando se encuentra en un estado avanzado de la enfermedad. Esta etapa de SIDA se caracteriza clínicamente por la aparición de infecciones oportunistas debido al descenso de linfocitos CD4 y por la elevación de la carga viral (1). La candidosis oral ha sido reportada como uno de los diagnósticos más frecuentes al momento de ingresar el paciente a la CFLAG, (Clínica Familiar “Luis Ángel García”) por lo cual forma parte de la enfermedad oportunista de mayor incidencia (Tabla. 1 y anexos) (31).

Cuando los médicos utilizaron el esquema de OMS, los índices de concordancia entre OMS y recuento de linfocitos CD4, tanto para la primera como para la segunda visita los índices de concordancia fueron de 0.08 y 0.22 respectivamente, para ser una concordancia total el valor debió ser 1 (Tabla 2). En 1990 OMS presentó la versión revisada para la clasificación de SIDA especialmente para países que no tienen acceso al recuento de células CD4, esta nueva clasificación evidenció valores pronósticos en el avance de la infección por VIH a la enfermedad de SIDA (4,5). En este estudio se obtuvo la misma conclusión, que las características clínicas por sí solas no proveen suficiente base para clasificar al paciente en estadio SIDA.

Para la clasificación de OPS, tomando en cuenta los mismos criterios, los índices de concordancia fueron 0.04 y 0.02 respectivamente, estos valores fueron pobres comparados con el valor aceptable que es 1. El esquema de clasificación de OPS fue diseñado especialmente para lugares con carencia de recursos y falta de facilidades de laboratorio para definir las infecciones oportunistas o neoplasias que puedan afectar al enfermo (6, 46). Por tal razón las micosis no se encuentran contempladas en dicho

esquema, y de ahí que al presentar el paciente alguna de estas infecciones no pueda ser clasificado en estadio SIDA.

Cuando la clasificación del CDC fue comparada con los recuentos de células CD4, demostró ser más concordante que los esquemas propuestos por OMS y OPS, especialmente en la segunda visita ($Kappa = 0.82$). Esta clasificación tiene como ventaja de las anteriores que posee un marcador inmunológico cuantitativo. Aún cuando no presente el paciente signos y síntomas clínicos de SIDA, en este esquema está establecido que se encuentra en estado de SIDA cuando hay un recuento menor de 200 CD4. Ya que las manifestaciones clínicas no constituyen un buen marcador de la progresión porque aparecen tardíamente en el curso de la infección por VIH cuando el compromiso inmunológico ya se ha establecido. Por lo tanto es importante predecir la progresión clínica de la infección durante el estadio asintomático independientemente de la clínica. De esta manera se provee de información necesaria para guiar el manejo médico de personas infectadas con VIH (1,4).

Se observaron discrepancias cuando se compararon los esquemas de OMS y OPS con el esquema del CDC (Tabla 3). Estos esquemas fueron desarrollados para ser utilizados en países en vías de desarrollo donde no siempre se dispone de equipo de diagnóstico adecuado. Guatemala tiene grandes poblaciones rurales o comunidades menores que no tienen acceso a recursos como el conteo de linfocitos CD4, por lo que la definición para casos de SIDA de OMS llega a ser a menudo el único esquema aplicable (51). Al ser comparada la clasificaciones OMS con la propuesta por el CDC, el valor de concordancia fue muy pobre en las dos visitas (0.21 y 0.23). Cuando se hizo el diagnóstico en la primera visita para ser reportado al Programa Nacional de SIDA, éste fue de -0.26. De acuerdo al índice de concordancia Kappa cualquier valor -1 indica desaprobación total.

Durante la primera visita no hubo suficientes elementos de juicio para dar un diagnóstico exacto. Los sistemas de vigilancia epidemiológica de cualquier país están sujetos a múltiples problemas, que consisten en definir los casos vigentes; la posibilidad de diagnosticar el padecimiento sometido a vigilancia; notificar el mismo con sus características inherentes, como la rapidez e integridad de la información. Según lo antes expuesto, no es sorprendente que a menudo haya controversia sobre el número de casos de SIDA, por lo que se mencionan cifras que pueden variar. Por ello, al usar cualquier dato sobre el número de casos de SIDA es importante saber como se obtuvo,

las clasificación empleada, si se corrigió para subregistro y si se retrasó la notificación, y la definición de casos que se está utilizando (4,5).

A pesar de tener los recuentos de linfocitos CD4 para la segunda visita, no se observó una concordancia uniforme entre los médicos (Tabla 4). Solamente los médicos 2 y 3 coincidieron en sus índices de concordancia (0.96). Este valor se acerca a 1 que es la concordancia total. Se han identificado algunos sucesos clínicos como predictores de un inminente desarrollo a SIDA. Entre ellos se destaca la candida oral, herpes zoster y el síndrome constitucional (ver anexos tabla 1). Con estas características clínicas y los recuentos de linfocitos CD4 se facilitaba la clasificación a SIDA, sin embargo los valores de concordancia fueron muy pobres como lo demuestra el resultado del médico 1 (Kappa 0.78).

Con respecto a la clasificación OPS durante la primera visita, la concordancia fue muy pobre especialmente entre los médicos 2 y 3 (Kappa 0.29). Es de esperarse estas discrepancias ya que la clasificación OPS no abarca tantas infecciones oportunistas, por lo tanto cada médico aplicó su propio criterio (Tabla 5). Para la segunda visita, no se observó mejoría, la mayor discrepancia se observó entre los médicos 1 y 4 (Kappa -0.34). El diagnóstico clínico de SIDA depende tradicionalmente de identificar infecciones oportunistas y neoplasias en personas positivas para anticuerpos contra el VIH. En países en vías de desarrollo, el diagnóstico de enfermedades oportunistas es obstaculizado por la falta de equipo diagnóstico sofisticado o la capacidad de realizar procedimientos invasivos (51). Sin embargo, la Clínica Familiar “Luis Ángel García” (CFLAG) cuenta con instrumentos básicos para realizar exámenes invasivos como biopsias, aspirados de médula ósea, punción lumbar entre otras. Aún así, al aplicar el esquema de OPS no se obtuvo valores predictivos aceptables. Lo mismo sucedió para OMS, los valores de concordancia que se obtuvieron durante la primera visita fueron muy pobres en relación con OPS, entre los médicos 1 y 4 (Kappa 0.02) y los médicos 2 y 4 (Kappa 0.07).

Al comparar el esquema de CDC entre los médicos, se notó mejoría, especialmente para la segunda visita donde los médicos 2 y 3 presentaron una concordancia perfecta (Kappa 1.00). En este esquema de CDC se esperaba que los 4 médicos presentarán la concordancia perfecta para clasificar, ya que se tiene un marcador inmunológico cuantitativo (recuento de linfocitos CD4) como predictor de SIDA.

El uso de un esquema apropiado de clasificación es importante ya que la epidemia de casos de SIDA es un reflejo tardío de infecciones que ocurrieron en el pasado (quizás más de un decenio antes), y muestra la enfermedad causada por el VIH. Su conocimiento permite determinar el espectro de la enfermedad y las características particulares de los enfermos de SIDA. Sin embargo, su evolución temporal es modificada por cambios en la definición de casos de SIDA, el uso de medicamentos que cambian la historia natural de la enfermedad y la capacidad diagnóstica con la que se cuenta, así como la eficiencia de su vigilancia epidemiológica. La epidemia de muertes por SIDA ayuda a conocer su impacto macroeconómico, pues al afectar a la población productiva permite cuantificar los años perdidos de vida potencial, lo cual ayuda a predecir los costos reales del SIDA para la sociedad (52).

El conocimiento actual sobre la epidemia del SIDA en Guatemala no es completo y presenta diversos problemas que deben corregirse, para que la información derivada del mismo conduzca a mejores intervenciones de Salud Pública. Actualmente se vigila solamente la fase terminal de la enfermedad, se reportan únicamente los casos de SIDA, esta vigilancia no refleja la dinámica de lo que sucede ahora. Cuando se demuestre que está pasando con los casos nuevos de VIH, se podrán elaborar programas de prevención con un impacto medible y real, ya que actualmente no se sabe la dinámica de la infección.

X. CONCLUSIONES

- 1.** La clasificación para VIH y SIDA no debe realizarse en la primera visita que hace el paciente al servicio de salud por que no se cuentan con suficientes elementos de juicio para establecer el estadio en que se encuentra.
- 2.** El esquema de OPS es el más pobre para clasificar los estadios VIH/SIDA.
- 3.** El esquema del CDC es el más adecuado para la clasificación de VIH/SIDA, ya que tiene un marcador inmunológico como es el recuento de linfocitos CD4 que indica el avance a SIDA.
- 4.** La concordancia perfecta comparando recuento de linfocitos CD4 y los esquemas propuestos por OPS y OMS se obtiene en la segunda visita (Kappa 1).

XI. RECOMENDACIONES

1. La calidad de vida y la supervivencia del paciente con VIH/SIDA, depende del buen manejo clínico que recibe, por tal razón, se recomienda utilizar la clasificación propuesta por CDC ya que incluye el recuento de Linfocitos CD4 para el monitoreo de pacientes.
2. Se recomienda a los médicos no hacer la clasificación VIH y SIDA en la primera visita.
3. Se recomienda realizar otros estudios en distintos servicios de salud para unificar criterios de la clasificación de pacientes VIH/SIDA.

XII. REFERENCIAS

- 1- Gatell Jm, Clotet B,. Guia Practica del SIDA. 6ª. Ed. España. Masson. 2,000. Pp 51-52, 161-170.
- 2- CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and Expanded Surveillance case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR 1992; 41 (RR- 17): pp 1-13.
- 3- Gómez B. Infección por VIH. FEPAFEM. Bogotá, Colombia. 2000; 1-7 p.
- 4- Clasificación de las Infecciones por VIH/SIDA. Revisión, Febrero 1997; 1-3 p <http://www.noah.health.org/spanish/illness/aids/spaids.html#infecciones>.
- 5- Manual de Referencia para la aplicación de las normas de atención. SIAS. Ministerio de Salud Publica y Asistencia Social. Guatemala. 1999. 19-22 p.
- 6- Epidemiological Bulletin of PAHO Vol. 10 # 4 1999. Working group on AIDS case of definition. 9-11 p.
- 7- Moss A.R, Bacchetti p. Natural history of HIV infection. AIDS. 1989; 3: 55-61 p.
- 8- CDC. Guideline for the performance of CD4+ cell determination in persons with human immunodeficiency virus infection. MMWR 1992; 41 (No. RR-8): 1-12 P.
- 9- Pantaleon G, Fauci A.S, Nnew concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. Ann Rev Immunol 1995; 13: 487-512 p
- 10- Geen W, C. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. Negle Jmed 1991; 324: 308-317 p
- 11- McCune J.M. Viral latency in HIV disease. Cell 1995; 8: 183-188

- 12- Stites D.P, Terr A.I. Inmunología básica y clínica. 8ª. Edición. Manual moderno. Mexico. 1996. 13-173 p
- 13- Shearse G.M, Clerici M. Early T-helper defects in HIV infection. AIDS. 1991; 5: 245-253 p
- 14- Mellors J.M, Rinaldo C.R. Gupta P, *et al.* Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science. 1996; 272: 1167-1170 p
- 15- Rapaport S. Introducción a la Hematología. 2ª. Ed. Salvat Editores. México. 1993. 398 – 400 p
- 16- Los Linfocitos. Última revisión Agosto 1999.
<http://www.ctv.es/USERS/Fpardo/vihcd4.htm>
- 17- Levy J.A. Patogenesis de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Microbiol Rev 1993, 57.183 p
- 18- National AIDS treatment information project. El recuento de las células CD4.
<http://www.natip.org/spanish/cd4-sp.htm>
- 19- Gulick R.M, Mellors J.M, Havlir D, *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antirretroviral therapy (comments). N Engl J Med 1997; 337: 734-739 p
- 20- Connor M, Kovacs J.A, Krevat S, *et al.* Infection induce changes in CD4+ T-cell phenotype and depletions within the CD4+ Tcell- repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. Nat Med 1997; 3: 533-540 p
- 21- Mosley J. ¿Sirve de algo el recuento de CD4?. N Engl J Med 1999; 38: 1-5 p
- 22- CDC. Revision of the CDC Surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1997 365: 3-16 p

- 23- Corachac M, Gascon J. Toxiplasmosis en pacientes VIH-positivo. Cyber Journal 1999; 2: 534-536. <http://www.prouis.com//ttmsida>
- 24- Aguilar FJ, Parasitología medica. 3ª Edición. Litografía Delgado. Guatemala. 1997
- 25- Chaisson R, Bishai W. The management of Pneumocystis carinii, Toxoplasmosis and HSV in patients with HIV disease. HIV Clinical Management. Volumen 7. 199 Medscape, Inc. <http://www.medscape.com>
- 26- Clifford D, Lane H, Laughon B,E, *et al.* Recent advances in the management of AIDS-related oportunic infections. Ann Intern Med 1999; 120: 945-955 p
- 27- Podzamczar D, Clotet B. Sarcoma de kaposi asociado al SIDA. Barcelona Schering Plough 1999.
- 28- Gordon R.M. Sarcoma de kaposi. Revisado el 7 agosto de 2002; 1-3 p. <http://www.ctv.es/USERS/Fpardo/vihsk.htm>
- 29- Grupo de Consenso en el tratamiento del sarcoma de kaposi asociado a SIDA. Reunión de consenso. Barcelona: Saned, 1998.
- 30- García C. Infecciones por Hongos en Pacientes con SIDA. Revisado en agosto del 2002: 1-6 p. <http://www.ctv.es/USERS/Fpardo1vihhon.htm>
- 31- Logemann H. Manual Practico de Micología Médica. Guatemala. 1995. 95-134 p
- 32- Rendon M.A. Especies de Candida. Revisado en Junio de 1999: 1-3 p. <http://www.ctv.es/USERS/Fpardo1vihcan.htm#inicio>
- 33- CDC. 1999. Pautas del USPHS/IDSA para la prevención de Infecciones Oportunistas en Personas Infectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. MMWR 1999; 48 (No. RR-10).

- 34- CDC. Recommendations for the prevention and management of *Cryptococcus neoformans* infections, 1993. MMWR 1993, 42 (RR-112): 1-39
- 35- Graybill J.R. Histoplasmosis and AIDS. J Infect Dis 1998; 158: 623
- 36- Cohen P.R, Grossman M.E. Disseminated histoplasmosis and human immunodeficiency virus infection. N Engl Med 1998; 340: 367-373
- 37- Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation. <http://www.hivatis.org>
- 38- Beaver P, Jung R.E, Cupp E.W. Parasitología Médica. 2ª. Ed. Barcelona. Salvat, 2000.
- 39- Gascon J, Corachan M. Cyclospora in patients with traveller's diarrhea. Scan J Infect Dis 1995; 27: 511-514
- 40- Ortega Y.R, Sterling C.R, Díaz F. Cyclospora species. A new protozoan of humans. N Engl J Med 1993; 328: 1308-1312
- 41- Havlir D.V, Barnes P.F. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl Med 1998; 340: 367-373
- 42- Wallace R.J, Glassroth J, Griffith D.E, *et al.* Scientific Assembly on Microbiology Tuberculosis, and pulmonary Infection, American Thoracic Society. Supplement: American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculosis mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: S1-S25
- 43- CDC. Prevention and treatment of Tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus; principles of therapy and revised recommendation. MMWR 199; 47 (RR-20): 1-51

- 44- Kaslow RA, Phair JP, Friedman HB, Lyter D, Solomon RE, Dudley J, *et al.*
Infection with the human immunodeficiency virus: clinical manifestations and their relationship with the immune deficiency, a report from the Multicenter AIDS cohort study. *Ann Intern Med* 2001;107:474-80.
- 45- Gallant JE, Somani J, Richard EC, Chaisson RE, Staton D, Smith M, *et al.*
Diagnostic accuracy of three clinical case definitions for advanced HIV disease. *AIDS* 1992;6(3):295-9.
- 46- Fletcher RH. Diagnóstico. En: Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH.
Epidemiología Clínica. 2 ed. Barcelona: Ediciones Consulta, SA; 1989:56-7.
- 47- Moss AR, Bachetti P, Osmond D, Walter K, Chaisson RE, Status D, *et al*
Seropositivity of virusof human immunodeficiency and the development of AIDS
Related condition: Three year follow- up of the St. Fco. Gral. Hospital cohort. *Br Med J* 1998; 269: 745- 50.
- 48- Eyster ME, Gail MN, Ballard JO, Al-Mondhiry H, Goerdtt JJ. Natural history of
human immunodeficiency virus infection in hemophiliacs: effects of T cell subset,
platelet count and age. *Ann Intern Med* 1987;107:1-6.
- 49- AIDS 1993, Vol. 7 (suppl 1)
- 50- Aguilar S. Comentario personal con el epidemiólogo nacional.
- 51- Cobo Martínez F. Aspectos Clínicos y Microbiológicos de la Infección por VIH.
Nuevos avances en el tratamiento del SIDA. 2da. Edición. Formación Alcalá. 2003.
- 52- Ponce de León S., Rancel S. SIDA, aspectos clínicos y terapéuticos. McGraw-Hill
Interamericana. México, 2000.

XIII. ANEXOS

Tabla No. 1

Incidencia de Enfermedades oportunistas en la Clínica Familiar “Luis Ángel García” durante el año 2003.

Candida Vulvovaginal	1
<i>Ciclospora cayetanencis</i>	1
PCP	1
MAC	1
Citomegalovirus	2
Linfoadenopatía	4
Candida Esofágica	7
Sarcoma de Kaposi	20
Herpes Genital	23
Tuberculosis Ganglionar	30
Tuberculosis Diseminada	32
Herpes Zoster	33
Toxoplasmosis	33
Neumonía no Tuberculosa	38
Histoplasmosis	43
Criptococosis	79
Tuberculosis Pulmonar	13
<i>Criptosporidium parvum</i>	48
Leucoencefalopatía multiforme	194
Candida Oral	215

Tabla No. 2

Sistema de clasificación según el recuento de linfocitos CD4, propuesto por CDC (2).

Categoría según la cifra de linfocitos CD4	Categorías Clínicas		
	A	B	C (SIDA)
1. Menor o igual a 500/ul	A1	B1	C1
2. 200 – 499/ul	A2	B2	C2
3. Menor de 200/ul	A3	B3	C3

Ver Tabla No. 3 para complemento de clasificación

Tabla No. 3

Categorías Clínicas según la definición del CDC revisada en 1993 (2,5)

Categoría Clínica A

1. Infección Asintomática por VIH.
2. Infección Primaria.
3. Linfadenopatía persistente generalizada, ganglios en 2 sitios extrainglinales, de más de 1 cm de diámetro, por más de 3 meses.

Categoría Clínica B

1. Asintomático (no condición de A ó B)
2. Angiomatosis bacilar
3. Candidosis orofaríngea
4. Candidosis vulvovaginal: persistente por más de 1 mes o que responda pobremente al tratamiento.
5. Displasia cervical severa o carcinoma “in situ”
6. Enfermedad pélvica inflamatoria
7. Herpes Zóster: más de 2 episodios o más de 1 dermatoma
8. Leucoplaquia vellosa oral
9. Listeriosis
10. Neuropatía periférica
11. Purpura trombocitopenica idiopática
12. Síntomas constitucionales, como fiebre (mayor de 38.5°C) o diarrea que dura más de un mes.

Categoría Clínica C

1. Candidosis de Bronquios, traquea o pulmones
 2. Candidosis esofágica
 3. Cáncer cervical invasivo
 4. Coccidioidomicosis diseminada o Criptococosis extrapulmonar
 5. Criptosporidiasis intestinal crónica (durante más de 1 mes)
 6. Citomegalovirus en cualquier órgano (excepto en hígado, bazo o ganglio linfático)
 7. Retinitis por citomegalovirus con pérdida de la visión.
 8. Encefalopatía relacionada con el VIH
 9. Herpes simplex con úlceras crónicas (más de 1 mes) o bronquitis o neumonía
 10. Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
 11. Isosporidiasis intestinal crónica (con más de 1 mes de persistencia)
 12. Sarcoma de Kaposi
 13. Linfoma de Burkttis, inmunoblástico primario del cerebro
 14. *Mycobacterium avium* o *M. kansaii* extrapulmonar o *M. tuberculosis*
 15. Neumonía por *Pneumocystis carinii*
 16. Neumonía recurrente (más de 2 episodios en un año)
 17. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 18. Septisemia recurrente por *Salmonella*
 19. Toxoplasmosis cerebral
 20. Síndrome de desgaste debido al VIH
-

Tabla No. 4

Definición y Clasificación de SIDA, propuesta por OPS/Caracas (2,5)

Síntomas y Diagnostico	Original (Banqui)	Revisada (Caracas)
Sarcoma de Kaposi	6	10
Tuberculosis diseminada, extrapulmonar o no cavitaria	6	10
Candidosis oral/luecoplaquia vellosa	3	5
Tuberculosis pulmonar cavitaria o no específica	3	5
Herpes zoster en menos de 60 años	3	5
Disfunción del Sistema Nervioso Central *	3	5
Diarrea, más de 1 mes, intermitente o constante	2	2
Fiebre mayor de 38°C, intermitente o constante	2	2
Caquexia o pérdida mayor del 10% de su peso corporal	2	2
Astenia de más de 1 mes (debilidad general, fatiga)	2	2
Dermatitis persistente		2
2		
Anemia, linfopenia, trombocitopenia * *	2	2
Infiltrados intestinales, difusos y/o bilaterales	2	-
Tos persistente		2
-		
Tos persistente o cualquier neumonía no tuberculosa		-
2		
Linfadenopatía de más de 1 mes, mayores de 1 cm y más de 2 cadenas extrainglinales	-	2
PUNTOS REQUERIDOS * * *	Mayor /igual 6	Mayor /igual 10

* Disfunción del Sistema Nervioso Central: confusión o desorientación, demencia, nivel de conciencia disminuido, convulsiones, encefalitis o meningitis (incluido criptococosis meníngea), y/o pruebas de función cerebelosas anormales.

** Anemia: hematocrito menor de 30% en hombres y 25% en mujeres, o hemoglobina menor de 11g/dl en hombres y 10g/dl; linfopenia: recuento absoluto menor de 1000 (106/L); trombocitopenia: recuento menor de 100,000 (106/L).

*** Más serología positiva para VIH, excluyendo: cáncer, quimioterapia, tratamiento esteroideo o cuando las condiciones listadas resultan de causas conocidas no asociadas con el VIH.

Tabla No. 5Definición y Clasificación de SIDA según OMS (5).

Estado Clínico 1:

- 1- Asintomático

Estado Clínico 2:

- 1- Pérdida de peso menor de 10%
- 2- Manifestaciones mucocutáneas menores
- 3- Infecciones recurrentes en tracto respiratorio superior
- 4- Herpes Zoster en los últimos 5 años

Estado Clínico 3:

- 1- Postrado en cama menos del 50% del día durante el último mes por enfermedad
- 2- Pérdida de peso mayor del 10%
- 3- Diarrea crónica inexplicable por más de 1 mes
- 4- Fiebre constante o intermitente por más de 1 mes
- 5- Candidosis vulvovaginal por más de 1 mes o con mala respuesta al tratamiento
- 6- Leucoplasia vellosa
- 7- Tuberculosis pulmonar en el último año
- 8- Neumonía bacteriana severa
- 9- Otras infecciones bacterianas severas

Estado Clínico 4: incluye todas las condiciones que definen SIDA

- 1- Postrado en cama más del 50% del día durante el último mes por enfermedad
 - 2- Síndrome consuntivo o de desgaste
 - 3- Criptococosis extrapulmonar
 - 4- Neumonía por *Pneumocystis carinii*
 - 5- Toxoplasmosis cerebral
 - 6- Encefalitis, demencia
 - 7- Candida en esófago, tráquea, bronquios o pulmones
 - 8- Criptosporidiosis con diarrea por más de 1 mes
 - 9- Isosporidiasis con diarrea por más de 1 mes
 - 10- Tuberculosis extrapulmonar
 - 11- Linfoma
 - 12- Herpes simple mucocutáneo por más de 1 mes o visceral
 - 13- Micobacterium atípica diseminada (MAC)
 - 14- Septicemia por *Salmonella* no tífica
 - 15- Cualquier micosis endémica diseminada
 - 16- Sarcoma de Kaposi
 - 17- Enfermedad citomegálica de órganos que no sean hígado, bazo o ganglios linfáticos
 - 18- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)
-

Tabla No. 6

Personas notificadas con SIDA, según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Dato acumulado de 1984 al 31 de Enero 2002 (5)

Sexo	Personas notificadas	%
- Masculino	3,263	74. 14
- Femenino	1,130	25. 86
Total	4,401	100. 00
