

RESULTADOS POST MÓRTEM E INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH-POSITIVOS DE UN HOSPITAL PÚBLICO DEL PERÚ*

Dominique Eza¹, Gustavo Cerrillo², Cecilia Castro², Eduardo Ticona³, Domingo Morales², Phabiola M Herrera¹, Alejandro Alfaro², José Cabanillas², Fernando Barrantes², Alejandro Benavides², Arturo Rafael², Gilberto Valladares², Fernando Arévalo², David A.J. Moore¹, Carlton A. Evans¹, Robert H. Gilman¹

RESUMEN

Existen pocos estudios que reporten datos acerca de autopsias de pacientes con VIH en Sudamérica y ninguno que documente los resultados post mórtem en los pacientes con VIH/SIDA en el Perú. **Objetivos:** Determinar el espectro de las infecciones oportunistas y las causas de mortalidad en pacientes VIH-positivos en un hospital público en Lima. Asimismo, se revisa la información clínico-epidemiológica con respecto a la infección con VIH en el Perú. **Materiales y métodos:** Se incluyeron en este análisis retrospectivo, 16 autopsias relacionadas con VIH del Hospital Dos de Mayo, realizadas entre 1999-2004. **Resultados:** La causa primaria de la muerte fue establecida en 12 pacientes: uno murió de neoplasia y 11 de enfermedades infecciosas, incluyendo tres con infección pulmonar, siete con infección diseminada, y dos con infección del sistema nervioso central (un caso presentó patología dual). Las infecciones oportunistas fueron identificadas en 14 casos, incluyendo citomegalovirus, histoplasmosis, criptococcosis, toxoplasmosis, neumonía por *Pneumocystis*, aspergilosis, tuberculosis, virus de la varicela-zoster y criptosporidiosis. Catorce pacientes tenían por lo menos una enfermedad relacionada con el SIDA que no había sido sospechada clínicamente ni diagnosticada antes de la muerte. Por otra parte, 82% de los diagnósticos considerados de significancia clínica importante, no habían sido sospechados antes de la muerte. **Conclusiones:** El espectro y la frecuencia de ciertas infecciones oportunistas reportadas en el presente estudio lo diferencia de otros estudios de autopsias realizados en Sudamérica; destacando la importancia de realizar necropsias en VIH/SIDA en países de recursos limitados, con el fin de observar los patrones locales específicos de la enfermedad.

Palabras clave: Autopsias; Infección Oportunista; VIH; Patología; Perú (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

There is a paucity of HIV autopsy data from South America and none that document the postmortem findings in patients with HIV/AIDS in Peru. **Objectives:** The purpose of this autopsy study was to determine the spectrum of opportunistic infections and the causes of mortality in HIV-positive patients at a public hospital in Lima. **Material and methods:** Clinic-epidemiological information regarding HIV infection in Peru is also reviewed. Sixteen HIV-related hospital post-mortems, performed between 1999-2004, were included in this retrospective analysis. **Results:** The primary cause of death was established in 12 patients: one died of neoplasia and 11 of infectious diseases, including 3 from pulmonary infection, 7 from disseminated infection, and 2 from central nervous system infection (one case had dual pathology). Opportunistic infections were identified in 14 cases, comprising cytomegalovirus, histoplasmosis, cryptococcosis, toxoplasmosis, *Pneumocystis* pneumonia, aspergillosis, tuberculosis, varicella zoster virus and cryptosporidiosis. Fourteen patients had at least one AIDS-related disease that had been neither clinically suspected nor diagnosed premortem. Moreover, 82% of the diagnoses deemed of important clinical significance, had not been suspected antemortem. **Conclusions:** The spectrum and frequency of certain opportunistic infections differed from other South American autopsy studies, highlighting the importance of performing HIV/AIDS postmortems in resource-limited countries where locally-specific disease patterns may be observed.

Key Words: Autopsy; Opportunistic infection; HIV; Pathology; Peru (source: DeCS BIREME).

¹ Departamento de Investigación Biomédica, Asociación Benéfica Proyectos de Informática, Salud, Medicina y Agricultura (PRISMA). Lima, Perú.

² Departamento de Laboratorio y Anatomía Patológica, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

³ Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

*Versión resumida de: Eza D, Cerrillo G, Moore DA, Castro C, Ticona E, Morales D, et al. *Postmortem findings and opportunistic infections in HIV-positive patients from a public hospital in Peru. Pathology Research and Practice* 2006; 202(11): 765-75. Publicación duplicada autorizada por Elsevier, Copyright 2006.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la infección con VIH está aumentando globalmente y casi tres millones de personas murieron de SIDA por todo el mundo en el 2003¹. UNAIDS y WHO estimaron que a finales del 2003, 82000 adultos y niños vivían con VIH/SIDA en el Perú². La prevalencia del VIH en adultos en el Perú (considerando una población de casi 28 millones) es 0,5% total², y la epidemia de VIH se concentra en sectores específicos de la sociedad. La prevalencia de la infección es 11-18% entre los hombres que tienen sexo con otros hombres^{3,4} y 2% en trabajadoras sexuales², aunque este número aumenta hasta 10% en trabajadoras sexuales que no poseen licencia sanitaria⁵. En el Perú, el VIH es transmitido mayormente a través de relaciones sexuales entre personas del mismo sexo (hombres que tienen sexo con otros hombres) y relaciones sexuales entre personas heterosexuales⁶ (42 y 40% respectivamente)².

Las causas de morbilidad y de mortalidad en pacientes infectados con VIH varían de acuerdo con la localización geográfica^{7,8}, los factores de riesgo para la infección con VIH⁹, y las circunstancias socioeconómicas de cada país^{7,10}. En los países de bajos recursos, es esencial el conocimiento acerca de las prevalencias y el espectro de las infecciones oportunistas en cada región, en los pacientes VIH-positivos con el fin de poder contar con mejores estrategias para el manejo clínico¹¹ y para determinar las medidas preventivas apropiadas^{12,13}.

Los estudios de autopsias tienen un papel importante en este proceso, debido a las frecuentes discrepancias entre los diagnósticos post mórtem y pre mórtem en pacientes con VIH/SIDA^{14,15}. A pesar de los numerosos estudios de autopsias de VIH realizados en diversas partes del mundo^{16,17}, aún no se cuenta con suficientes datos acerca de Sudamérica. Por otra parte, la mayoría de los estudios reportados en Sudamérica han sido realizados en Brasil, y muchos de los estudios en la literatura se enfocan en subgrupos específicos tales como pacientes con coinfección de VIH y tuberculosis¹⁸, o patologías de órganos específicos^{19,10}.

En nuestro conocimiento, no existen publicaciones que definan la patología y los resultados post mórtem en la población de pacientes con VIH/SIDA en el Perú, y tampoco es posible conseguir datos relevantes de los informes publicados por otras fuentes. Por ejemplo, la extensa disponibilidad de la terapia antiretroviral (HAART) en el Brasil (el acceso libre a HAART fue introducido en 1996) ha alterado la frecuencia relativa de las enfermedades relacionadas con SIDA⁸ con cambios consiguientes en la causa de muerte, como ha sido reportado por algunos autores²⁰⁻²².

El propósito principal de este estudio post mórtem es determinar el espectro de las infecciones oportunistas y las causas de mortalidad en pacientes VIH-positivos de uno de los principales hospitales públicos de Lima, Perú. Un objetivo secundario es determinar que proporción de los diagnósticos post mórtem habían sido sospechados o diagnosticados clínicamente pre mórtem.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio retrospectivo fue realizado en el Hospital Nacional Dos de Mayo, en la ciudad de Lima, este hospital es un centro nacional de referencia para los pacientes VIH-positivos, y uno de los diez hospitales públicos que proporcionan el cuidado para la mayoría de los individuos infectados con VIH que viven en Lima y Callao.

Se revisaron los reportes departamentales de todas las autopsias del hospital realizadas entre junio de 1999 a julio de 2004 (n = 281). Se incluyeron todos los pacientes con un diagnóstico clínico anterior de infección con VIH (ELISA positivo con confirmación por análisis de *Western blot*), además de aquellos que contaban con sospecha clínica de ser VIH-positivos y que cumplían con los criterios de vigilancia del CDC (Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos)²³ para la definición de un caso de SIDA, (n = 16).

Cada caso fue revisado en su totalidad. Los datos sobre edad, sexo, duración de la hospitalización, y fecha estimada del diagnóstico de VIH; así como las manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio, fueron extraídos de los informes de la autopsia. Se revisó la descripción macroscópica del cuerpo y de los órganos en la autopsia. Asimismo, se reexaminó todas las láminas y bloques de tejido disponibles.

El examen histopatológico de los órganos y tejidos incluyó realizar la tinción rutinaria con hematoxilina y eosina y el uso de "tinciones especiales" en caso de que una lesión fuera vista, incluyendo Ziehl-Neelsen, la tinción de plata de Grocott, y la de ácido-Schiff peryódico. Inmunohistoquímica con anticuerpos para CD20, CD45Ro y CD45 también fue realizado, de ser necesario.

RESULTADOS

De las 281 autopsias revisadas, 16 (5,7%) fueron realizadas en pacientes infectados con VIH. El rango de duración de la hospitalización antes de la muerte se extendió entre 1-81 días (promedio de 18 días). Por lo menos 44% de los casos habían sido diagnosticados como VIH-positivo dentro del año previo de morir con SIDA.

Fue posible establecer la causa primaria de la muerte en 12 de los 16 casos (Tabla 1). Un paciente murió de neoplasia y 11 pacientes murieron de infecciones oportunistas. De éstos 11, tres murieron de infección pulmonar, siete de enfermedades infecciosas diseminadas y dos de infección del sistema nervioso central (SNC). Uno de los últimos pacientes tenía patología dual que contribuyó a la muerte (infección diseminada e infección del SNC). Las infecciones oportunistas fueron identificadas en 14

casos (Tabla 1), y dos o más infecciones coexistentes fueron observadas en siete de estos pacientes. Los órganos en los cuales las copatologías múltiples fueron observadas incluyeron los pulmones (cuatro casos) y el sistema nervioso central (un caso).

Catorce pacientes (88%) tenían por lo menos una enfermedad relacionada con el SIDA que no había sido sospechada clínicamente pre mórtem y solamente 20%

Tabla 1. Detalles demográficos, tiempo de diagnóstico de VIH, duración de hospitalización, y causas primarias y contributorias a la muerte.

Edad y sexo	Tiempo de diagnóstico de VIH con relación a la admisión en el hospital	Días de hospitalización	Causas primarias (I a,b,c) y contributorias (II) a la muerte
26 / M	Cinco meses (CD4: 350 a los tres meses).	20	Ia. Histoplasmosis diseminada. Ib. VIH/SIDA.
44 / M	Durante admisión al hospital.	34	Ia. Histoplasmosis diseminada. Ib. VIH/SIDA.
24 / M	21 meses	2	Ia. Incierto (posiblemente síndrome de emaciación por VIH). Ib. VIH/SIDA.
30 / F	Diagnóstico previo, no está seguro cuando.	1	Ia. PCP. Ib. VIH/SIDA.
30 / M	Tres años previos.	27	Ia. Criptococcosis diseminada y toxoplasmosis cerebral. Ib. VIH/SIDA. II. PCP.
19 / F	Entre un año.	3	Ia. Tuberculosis diseminada. Ib. VIH/SIDA.
62 / M	Durante admisión al hospital.	48	Ia. Histoplasmosis diseminada. Ib. VIH/SIDA.
33 / M	Seis meses. (CD4 < 30 al tiempo de diagnóstico de VIH)	81	Ia. Incierto (posiblemente tuberculosis). Ib. VIH/SIDA II (causa contribuyente por lo menos).Sarcoma de Kaposi pulmonar.
39 / M	Diagnóstico previo, no está seguro cuando.	2	Ia. Falla multiórgano. Ib. Tuberculosis diseminada y patología cardíaca(de causa incierta). Ic. VIH/SIDA
33 / M	Diagnóstico previo, no está seguro cuando.	7	Ia. Toxoplasmosis cerebral. Ib. VIH/SIDA.
58 / M	Cinco años previos	2	Ia. Criptococcosis diseminada. Ib. VIH/SIDA. II. Desnutrición debido a criptosporidiosis.
33 / F	Ocho años previos	8	Ia. Aspergilosis pulmonal invasiva. Ib. VIH/SIDA. II. CMV neumonitis.
35 / M	Durante admisión al hospital	31	Ia. Linfoma diseminado no Hodgkin. Ib. VIH/SIDA
43 / F	Siete meses previos	16	I. Incierto (posiblemente tuberculosis). Ib. VIH/SIDA. II (causa contribuyente por lo menos). Meningoencefalitis necrotizante de etiología incierta.
27 / F	Ocho años previos	80 aprox.	Ia. Aspergilosis pulmonal invasiva. Ib. VIH/SIDA.
49 / F	Dos años y medio previos	21	I. Incierto (posiblemente tuberculosis). Ib. VIH/SIDA.

(Ia) Es la causa primaria / inmediata de la muerte, debido a (como consecuencia de) la enfermedad o condición (Ib), que es debido a la enfermedad descrito en (Ic); (II) es otra condición significativa contributoria a la muerte. **M:** Masculino; **F:** Femenino.

Tabla 2. Concordancia entre los diagnósticos *pre mórtem* y *post mórtem*.

Enfermedad	Diagnóstico <i>pre mórtem</i>		Diagnóstico <i>post mórtem</i>		Total
	Sospechado	Confirmado	Con sospecha previa	Sin sospecha Previa	
Citomegalovirus	1	0	0	7	7
Toxoplasmosis	2	0	0	2	2
Tuberculosis	10	4	1	1	2
Histoplasmosis	0	0	0	3	3
Criptococcosis	3	0	1	2	3
Pneumocistis (PCP)	2	0	1	1	2
Aspergilosis	0	0	0	2	2
Virus varicela zoster	2	0	1	0	1
Candidiasis	2	2	0	0	0
Criptosporidiosis	1	2	0	1	1
Isosporiasis / Microsporidiosis	1	0	0	0	0
Linfoma no Hodgkin	2	0	1	0	1
Sarcoma de Kaposi	0	0	0	1	1
Condiciones no relacionadas al VIH	2	0	0	0	0
Total	28	8	5	20	25

de los diagnósticos relacionados con el SIDA que fueron encontrados *post mórtem* habían sido sospechados clínicamente (Tabla 2). La causa etiológica exacta de la muerte fue sospechada clínicamente de manera correcta en sólo 25% de los casos donde una causa primaria podría haber sido determinada de manera exacta ($n = 12$).

DISCUSIÓN

Los resultados predominantes de este estudio fueron que el espectro y la frecuencia de las enfermedades infecciosas *post mórtem* encontradas fueron diferentes a las reportadas por los estudios realizados en otras partes de Sudamérica (principalmente Brasil), y que la mayoría de las enfermedades relacionadas con el SIDA diagnosticadas durante la autopsia no habían sido diagnosticadas o sospechadas clínicamente *pre mórtem*. Estas observaciones destacan la importancia de realizar exámenes *post mórtem* en los pacientes que mueren con VIH en los países de recursos limitados, con el fin de poder observar los patrones específicos locales de la enfermedad.

Los estudios *post mórtem* brasileños^{7,19} reportaron incidencias similares de neumonía por pneumocistis (PCP) a los encontrados en nuestro estudio (15,2% y 19,1% contra 12,5% respectivamente), pero reportan una incidencia más baja de histoplasmosis (5,4% y 4,8% contra 19% respectivamente) y criptococcosis (4,3% y 9,5% contra 19% respectivamente). Aspergilosis no fue identificada en varios estudios brasileños de autopsias^{15,7,8,19}

en contraste con nuestro estudio donde la aspergilosis pulmonar invasiva fue identificada en 2/16 de los casos (12,5%). La ausencia del hallazgo de aspergilosis entre los pacientes con VIH en el Brasil puede ser el resultado de una declinación en su frecuencia reconocida generalmente después de la introducción de HAART²¹.

En nuestro estudio del Hospital Nacional Dos de Mayo, 88% de los pacientes infectados con VIH tenían por lo menos una enfermedad relacionada con el SIDA que no había sido sospechada, ni diagnosticada clínicamente *pre mórtem*. El 68% de estos diagnósticos *post mórtem* se consideró que poseían significancia clínica importante, constituyendo la causa primaria o contributoria de la muerte en 13 individuos, y 82% de estos diagnósticos clínicamente importantes no habían sido sospechados *pre mórtem*. Estos resultados son comparables con otros estudios en poblaciones VIH-negativas y VIH-positivas, donde se reportan discrepancias considerables entre los diagnósticos clínicos y *post mórtem*.

Los datos recopilados en este estudio, proporcionan información única sobre las causas de la morbilidad y mortalidad debido al VIH en el Perú, e ilustran la importancia del proceso *post mórtem* como apoyo al diagnóstico y manejo clínico de los pacientes. Las autopsias son medios valiosos para determinar el espectro y la frecuencia relativa de las enfermedades infecciosas, lo cual puede tener un impacto inmediato en el cuidado de los pacientes, sugiriendo intervenciones apropiadas basadas en los resultados.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a J. Campos y a todo el personal del Departamento de Patología del Hospital Nacional Dos de Mayo por su gran ayuda en realizar este estudio, y a los administradores de *Peel Medical Research Trust* (en el Reino Unido) por su apoyo a la Dra. D. Eza. Además, nos gustaría agradecer a los editores de *Pathology - Research and Practice* quienes nos permitieron publicar el resumen de este estudio en castellano del artículo publicado en el extranjero, debido a la gran importancia que posee la difusión de éste, en el país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **UNAIDS.** 2004 Report on the global AIDS epidemic: Executive summary [documento en internet]. Geneva: UNAIDS; 2004. Disponible en www.unaids.org/bangkok2004/report.html
2. **UNAIDS.** UNAIDS/WHO Epidemiological Fact Sheets on HIV/AIDS and Sexually Transmitted Infections. Peru. 2004 update. Geneva: UNAIDS; 2004. http://data.unaids.org/Publications/Fact-Sheets01/peru_EN.pdf.
3. **Bautista CT, Sanchez JL, Montano SM, Laguna-Torres VA, Lama JR, Sanchez JL, et al.** Seroprevalence of and risk factors for HIV-1 infection among South American men who have sex with men. *Sex Transm Infect* 2004; 80(6): 498-504.
4. **Tabet S, Sanchez J, Lama J, Goicochea P, Campos P, Rouillon M, et al.** HIV, syphilis and heterosexual bridging among Peruvian men who have sex with men. *AIDS* 2002; 16(9): 1271-77.
5. **McCarthy MC, Wignall FS, Sanchez J, Gotuzzo E, Alarcon J, Phillips I, et al.** The epidemiology of HIV-1 infection in Peru, 1986-1990. *AIDS* 1996; 10(10): 1141-45.
6. **Miller GA, Klausner JD, Vivar A.** Lack of homosexual exposure among hospital-based, HIV-infected patients in Lima, Peru. *Int J STD AIDS* 2003; 14(2): 139.
7. **Cury PM, Pulido CF, Furtado VM, da Palma FM.** Autopsy findings in AIDS patients from a reference hospital in Brazil: analysis of 92 cases. *Pathol Res Pract* 2003; 199(12): 811-14.
8. **Nobre V, Braga E, Rayes A, Serufo JC, Godoy P, Nunes N, et al.** Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to an university hospital of the Southeast of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003; 45(2): 69-74.
9. **Hofman P, Saint-Paul MC, Battaglione V, Michiels JF, Loubiere R.** Autopsy findings in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). A report of 395 cases from the south of France. *Pathol Res Pract* 1999; 195(4): 209-17.
10. **Rodrigues D, Reis M, Teixeira V, Silva-Vergara M, Filho DC, Adad S, et al.** Pathologic findings in the adrenal glands of autopsied patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Pathol Res Pract* 2002; 198(1): 25-30.
11. **Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N'Gbichi JM, et al.** The mortality and pathology of HIV infection in a west African city. *AIDS* 1993; 7(12): 1569-79.
12. **Grant AD, Djomand G, Smets P, Kadio A, Coulibaly M, Kakou A, et al.** Profound immunosuppression across the spectrum of opportunistic disease among hospitalized HIV-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 1997; 11(11): 1357-64.
13. **Kaplan JE, Hu DJ, Holmes KK, Jaffe HW, Masur H, De Cock KM.** Preventing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected persons: implications for the developing world. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55(1): 1-11.
14. **Bernicker EH, Atmar RL, Schaffner DL, Greenberg SB.** Unanticipated diagnoses found at autopsy in an urban public teaching hospital. *Am J Med Sci* 1996; 311(5): 215-20.
15. **Borges AS, Ferreira MS, Nishioka Sda A, Silvestre MT, Silva AM, Rocha A.** Agreement between premortem and postmortem diagnoses in patients with acquired immunodeficiency syndrome observed at a Brazilian teaching hospital. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997; 39(4): 217-21.
16. **d'Arminio Monforte A, Vago L, Lazzarin A, Boldorini R, Bini T, Guzzetti S, et al.** AIDS-defining diseases in 250 HIV-infected patients; a comparative study of clinical and autopsy diagnoses. *AIDS* 1992; 6(10): 1159-64.
17. **Klatt EC, Nichols L, Noguchi TT.** Evolving trends revealed by autopsies of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. 565 autopsies in adults with the acquired immunodeficiency syndrome, Los Angeles, Calif, 1982-1993. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118(9): 884-90.
18. **Gutierrez EB, Zanetta DM, Saldiva PH, Capelozzi VL.** Autopsy-proven determinants of death in HIV-infected patients treated for pulmonary tuberculosis in Sao Paulo, Brazil. *Pathol Res Pract* 2002; 198(5): 339-46.
19. **Pereira SA, Rodrigues DB, Correia D, dos Reis MA, Teixeira Vde P.** Identificação de agentes infecciosos pulmonares em autópsias de pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35(6): 635-39.
20. **Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, et al.** Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002; 16(12): 1663-71.
21. **Ruhnke M.** Mucosal and systemic fungal infections in patients with AIDS: prophylaxis and treatment. *Drugs* 2004; 64(11): 1163-80.
22. **Torre D, Speranza S, Martegani R.** Impact of highly active antiretroviral therapy on organ-specific manifestations of HIV-1 infection. *HIV Med* 2005; 6(2): 66-78.
23. **Perú, Ministerio de Salud, Oficina General de Epidemiología.** Definiciones de caso. Enfermedades sujetas a notificación mensual a nivel nacional. Infección por VIH / SIDA, 2004. Lima: OGE/MINSA; 2004. Disponible en: http://www.oge.sld.pe/vigilancia/enfermedades_suj.htm

Correspondencia: Dominique Eza, Departamento de Investigación Médica, Asociación Benéfica Proyectos de Informática, Salud, Medicina y Agricultura (PRISMA). Lima, Perú.
Dirección: Calle Carlos Gonzales 251, Urbanización Maranga, San Miguel, Lima 32, Perú.
Teléfono: 00 51 65 25 4796 anexo 106, o + 51 1 464 0221.
Fax: 00 51 1 464 0781.
Correo electrónico: dominiqueeeza@yahoo.co.uk