

Enfermedades oportunistas en pacientes VIH/sida con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral

Opportunistic diseases observed in HIV/aids patients with onset of aids and antiretroviral treatment

MSc. Daymé Hernández Requejo, MSc. Jorge Pérez Ávila, DrC. Adriana Can Pérez.

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el debut del sida es una forma de presentación de la enfermedad caracterizada por alteración del estado general, síndrome de desgaste, graves infecciones oportunistas, neoplasias y alteraciones neurológicas. El tratamiento con antirretrovirales ha aumentado la esperanza de vida de estos pacientes.

Objetivos: identificar las enfermedades oportunistas, asociadas a la condición clínica de los pacientes bajo estudio, y su relación con el conteo de linfocitos T CD4+ y la carga viral así como, evaluar la mortalidad en el grupo de pacientes estudiados y su relación con las enfermedades oportunistas.

Métodos: se realizó un estudio observacional prospectivo de corte transversal. El tamaño de la muestra estuvo condicionado al universo total de pacientes VIH/sida del servicio de Medicina del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La muestra (55 pacientes) se seleccionó, se tuvo en cuenta los sujetos que fueron diagnosticados con debut de sida y presentaron enfermedades oportunistas durante un año.

Resultados: las enfermedades oportunistas infecciosas como neurotoxoplasmosis 21,8 % y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* 12,7 % fueron los eventos definitorios de sida predominantes. No hubo asociación estadística significativa, con el conteo bajo de linfocitos T CD4+ bajos y carga viral elevada. En los pacientes mayores de 50 años con más de una enfermedad oportunista el riesgo de morir fue 4,72 veces mayor que para el resto.

Conclusiones: las enfermedades oportunistas infecciosas como neurotoxoplasmosis y *Pneumocystis jirovecii*, fueron los eventos definitorios de sida predominantes. La mortalidad asociada a sida en los pacientes mayores de 50 años aumentó en los

individuos que presentaron más de una enfermedad oportunista. Estos resultados son útiles para el diseño de estrategias de tratamiento que disminuyan la aparición de las enfermedades oportunistas y mejoren aun más, la supervivencia de los pacientes VIH/sida.

Palabras clave: VIH/sida, diagnóstico tardío, carga viral, linfocitos T CD4, tratamiento antirretroviral, enfermedades oportunistas, neurotoxoplasmosis, PCP, síndrome de desgaste.

ABSTRACT

Introduction: onset of aids is a form of presentation of the disease that is characterized by altered general condition, wornout syndrome, serious opportunistic infections, neoplasias and neurological alterations. The antiretroviral treatment has increased the life expectancy of these patients.

Objectives: to identify the opportunistic diseases associated to the clinical condition under study and their linking to the CD4+ T lymphocyte count and the viral load as well as to evaluate the mortality in the studied group and its relationship with opportunistic diseases.

Methods: prospective, observational and cross-sectional study of a sample of 55 patients. The size of the sample depended on the total universe of HIV/aids patients in the medicine service of "Pedro Kouri" Tropical Medicine Institute. The study took into account those subjects who were diagnosed with onset of aids and presented with opportunistic diseases during one year.

Results: infectious opportunistic diseases such as neurotoxoplasmosis (21.8 %) and pneumonia caused by *Pneumocystis jirovecii* (12.7 %) were the predominant defining events of aids. There was no statistically significant association with low CD4+ T lymphocyte count and high viral load. In patients over 50 years of age with more than one opportunistic disease, the risk of dying was 4.72 times higher than in the rest of the group.

Conclusions: infectious opportunistic diseases as neurotoxoplasmosis and *Pneumocystis jirovecii* were the prevailing defining events of aids. Aids-associated mortality in patients aged over 50 years increased in individuals who presented more than one opportunistic disease. These results are useful for the design of treatment strategies that reduce the occurrence of opportunistic diseases and improve even more the survival of HIV/aids patients.

Keywords: HIV/aids, late diagnosis, viral load, CD4+ T lymphocyte, antiretroviral treatment, opportunistic diseases, neurotoxoplasmosis, PCP, wornout syndrome.

INTRODUCCIÓN

El VIH induce un proceso progresivo y crónico, con un espectro enorme de manifestaciones y complicaciones, que va desde la infección primaria hasta infecciones oportunistas, tumores y desgaste.¹ En la actualidad más del 10 % de los infectados son mayores de 50 años, según datos del último informe anual del Programa de Naciones Unidas para el Sida (ONUSIDA). De un total de 35,6 millones

de personas que viven con el VIH, se estima que 3,6 millones son mayores de 50. Entre las personas con más de cincuenta años cada año ocurren 100.000 nuevas infecciones. En los países ricos, más de una tercera parte de las personas infectadas son mayores de 50 años, mientras tanto, la incidencia de la enfermedad entre los adultos jóvenes está decreciendo.²

Las manifestaciones clínicas de sida se caracterizan por conteos de células T CD4+ menores de 200 cél/μL y la presencia de alguna de las llamadas enfermedades marcadoras de sida. Cuando estas manifestaciones clínicas se presentan como inicio de la infección en personas sin serologías VIH anteriores, se clasifican como debut de sida.³ Esta forma de presentación de la enfermedad, se caracteriza por una profunda alteración del estado general del paciente, síndrome de desgaste, aparición de infecciones oportunistas, ciertas neoplasias y alteraciones neurológicas. El desarrollo de infecciones oportunistas se correlaciona con la pérdida de linfocitos T CD4+.⁴ El pronóstico de supervivencia es variable, depende de la edad, la vía de transmisión y la forma de presentación de la enfermedad. El tratamiento con antirretrovirales ha aumentado la esperanza de vida de estos pacientes.⁵ Con este estudio se propone identificar las enfermedades oportunistas, asociadas a la condición clínica de los pacientes bajo estudio, y su relación con el conteo de linfocitos T CD4+ y la carga viral así como, evaluar la mortalidad en el grupo de pacientes estudiados y su relación con las enfermedades oportunistas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo de corte transversal. El universo de estudio estuvo conformado por pacientes VIH/sida del servicio de Medicina del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". En la muestra seleccionada, se tuvo en cuenta los sujetos que fueron tratados con antirretrovirales y con enfermedades oportunistas; quedó conformada por 55 pacientes VIH/sida. Se realizó la revisión de las historias clínicas de estos pacientes, los datos se recogieron en una base de datos en Excel y se les aplicó el procesamiento estadístico mediante el paquete SPSS versión 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se calcularon medias, desviación estándar, intervalo de confianza y razón de prevalencia.

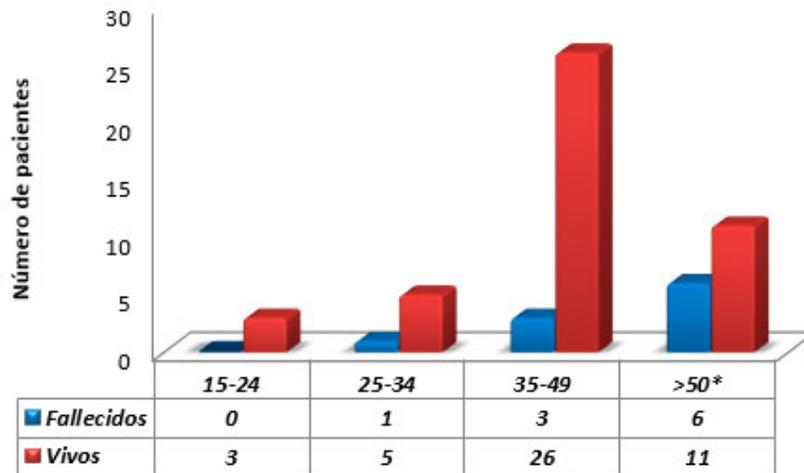
RESULTADOS

En los casos estudiados predominaron las edades entre 35 y 49 años, seguido de los mayores de 50 años con 52,7 % y 30,9 %, al respecto. Al término del estudio habían fallecido 10 pacientes (18,2 %) como se observa en la [tabla 1](#).

Se observó un aumento del riesgo de fallecer, en los pacientes mayores de 50 años, que fue 4,72 veces mayor que para el resto, como se muestra en la [figura 1](#).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con debut de sida

| Variables | n = 55 | % |
|----------------------------|--------|------|
| | N | |
| Edad al diagnóstico (años) | | |
| 15-24 | 3 | 5,4 |
| 25-34 | 6 | 10,9 |
| 35-49 | 29 | 52,7 |
| >50 | 17 | 30,9 |
| Estado vital | | |
| Vivos | 45 | 81,8 |
| Fallecidos | 10 | 18,2 |



*p = 0,0300

PR = 4,72

Fig. 1. Estratificación por edades y estado vital.

Los eventos definitorios de sida se muestran en la [figura 2](#).

En las [figuras 3](#) y [4](#) se observa las enfermedades oportunistas predominantes, según los niveles de linfocitos T CD4+.

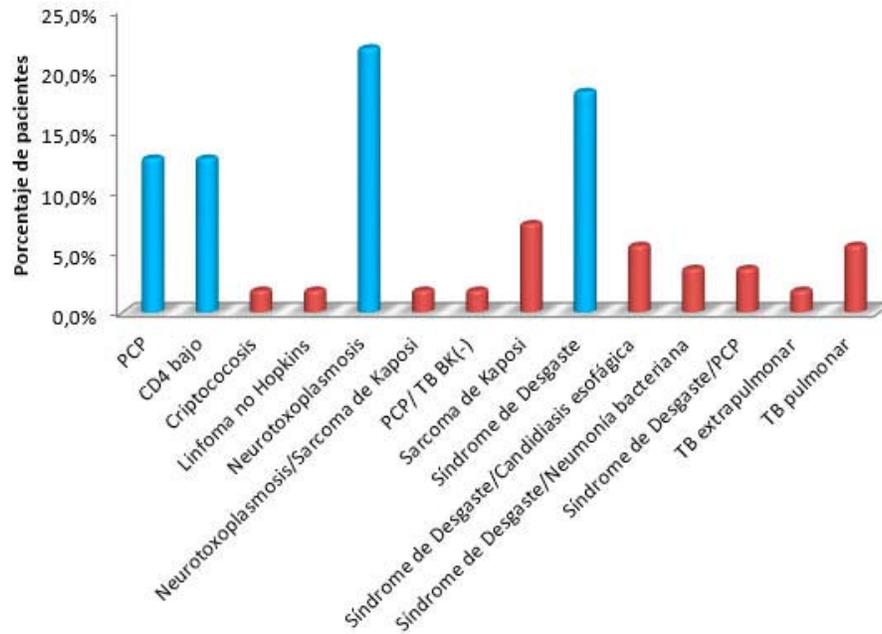


Fig. 2. Eventos definitorios de sida.

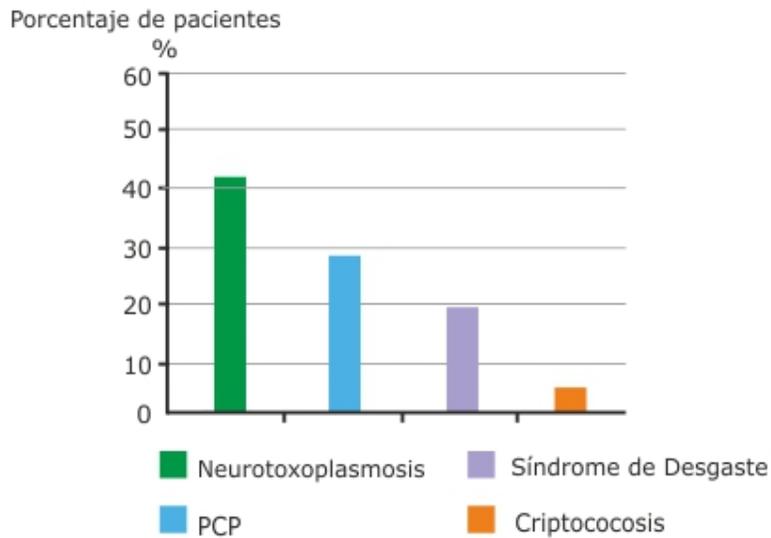


Fig. 3. Enfermedades oportunistas en pacientes con debut de sida y niveles de linfocitos T CD4+ menores de 50 cél/ μ L.

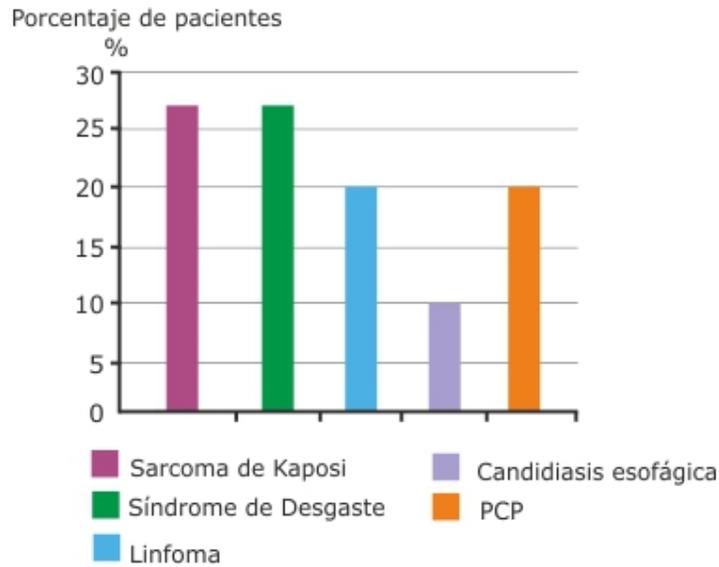


Fig. 4. Enfermedades oportunistas en pacientes con debut de sida y niveles de linfocitos T CD4+ mayores de 200 cél/μL.

La [figura 5](#) muestra las enfermedades oportunistas que predominaron en los pacientes que presentaron niveles de carga viral por encima de 55 000 cp/μL.

El riesgo de muerte fue 5,33 veces mayor en los pacientes que presentaron más de una enfermedad oportunista, como se muestra en la [tabla 2](#).

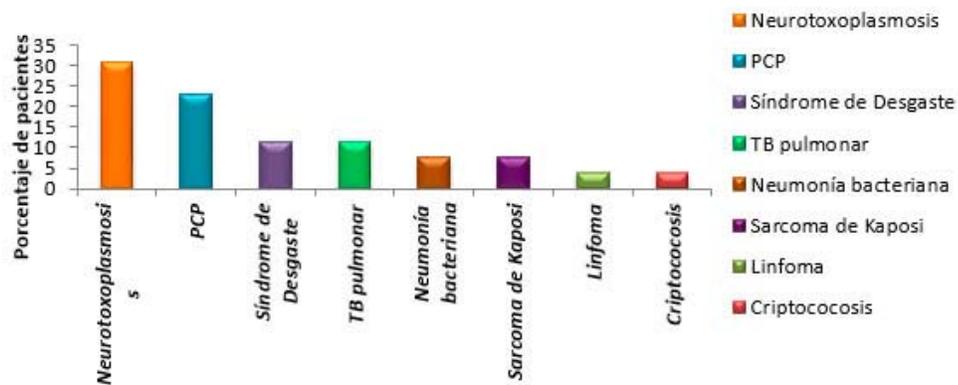


Fig. 5. Enfermedades oportunistas en pacientes con debut de sida y niveles de carga viral mayores de 55 000 cp/uL.

Tabla 2. Relación entre las enfermedades oportunistas y el estado vital en pacientes con debut de sida

| Estado Vital | Más de una enfermedad oportunista | Una enfermedad Oportunista | Valor de p | OR (IC 95%) |
|--------------|-----------------------------------|----------------------------|------------|---------------------|
| Fallecidos | 4 | 6 | 0,0255 | 5,33(1,109 – 25,63) |
| Vivos | 5 | 40 | | |

DISCUSIÓN

En esta investigación predominó el grupo etario de 35 a 49 años, seguido de los mayores de 50 años que eran además, las personas con mayor riesgo de fallecer. La edad de diagnóstico de la infección por VIH ha aumentado en el mundo, debido a la supervivencia prolongada de los sujetos infectados y al envejecimiento de la población, lo que contribuye al incremento de la incidencia de VIH/sida en pacientes de edad avanzada.⁶ Las edades avanzadas constituyen un signo de mal pronóstico y de progresión tórpida en el sida; el diagnóstico diferencial puede ser complicado por la presencia de otras condiciones relacionadas con la edad y la comorbilidad asociada. Además, la reconstitución inmunológica es más lenta e ineficaz debido entre otras causas a la inmunosenescencia.^{7,8}

En esta investigación todas las personas al momento del diagnóstico presentaban uno o más eventos definitorios de sida. La diferencia consistió en el tipo, la cantidad y la severidad de los eventos. El más frecuente fue la neurotoxoplasmosis, seguido del síndrome de desgaste. El sida es una enfermedad con múltiples enfermedades oportunistas, las parasitarias cerebrales constituyen causa importante de morbimortalidad en 30-60 % de los pacientes con sida.^{9,10} Un estudio de 12 años, en Taiwán, identificó 18 pacientes con toxoplasmosis cerebral y las dos terceras partes, se clasificaron como debut clínico de sida.¹¹ Otros autores plantean la tuberculosis, como la condición clínica más frecuente en el debut de sida.¹² El síndrome de desgaste asociado a la infección por VIH es un problema común de las personas seropositivas; la incidencia en adultos ha aumentado en los últimos años.¹³ La terapia antirretroviral ha logrado reducir la incidencia de este síndrome.¹⁴

La mayoría de las personas que presentaron enfermedades oportunistas tuvieron conteos celulares L, no se encontró asociación estadística entre 50 y 200 cél/ significativa.¹⁵ Plantean, que los conteos bajos de células T CD4+ están asociados con un mayor riesgo de enfermedades oportunistas marcadoras de sida y este riesgo disminuyó en un 44 % por cada 100 cél/μL de aumento de linfocitos T CD4+. El uso extendido de la terapia antirretroviral ha disminuido la aparición de enfermedades oportunistas y ha aumentado la supervivencia.¹⁶

Las enfermedades oportunistas que predominaron en las personas con conteos celulares menores de 50 cél/μL fueron las de causas infecciosas, neurotoxoplasmosis y *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Está descrito que las enfermedades causadas por gérmenes oportunistas, son la forma de presentación más frecuente en el debut de sida con conteos celulares muy bajos.¹⁷ El estudio de *Reyes-Corcho y colaboradores*¹⁸ obtuvo la presencia de infecciones oportunistas como debut de sida con 32,4 %, destacándose la neurotoxoplasmosis y la neumonía y la PCP.

En las personas que presentaron valores de linfocitos T CD4+ por encima de 200 cél/μL, las enfermedades que prevalecieron fueron el sarcoma de *Kaposi*, el síndrome de desgaste y el linfoma. Se plantea que estas neoplasias se presentan con mayor

frecuencia en los individuos con conteos celulares por encima de 200 cél/ μ L.^{19,20} Otros autores han informado el síndrome de desgaste como la condición definitoria de sida más frecuente como primer evento.²¹ El síndrome de desgaste es un problema común de las personas con sida; se ha estimado que su incidencia en adultos asociado a la infección por VIH ha aumentado en la última década.¹³

No se observó asociación entre la carga viral y la presencia de una o más enfermedades, la mayoría de estas afecciones se presentaron en las personas con carga viral por encima de 55 000 cp/ μ L, lo cual coincide con los resultados de varios estudios que evidencian que las personas con cargas virales altas, tienen más probabilidades de padecer enfermedades oportunistas o morir, que aquéllas con carga viral más baja.²² Estudios realizados en EE.UU. y Europa muestran que con cargas virales altas hay un riesgo mayor de enfermedades oportunistas.^{4,15}

En las personas que presentaron cargas virales por encima de 55 000 cp/ μ L, las enfermedades marcadoras que predominaron fueron de causa infecciosa como la neurotoxoplasmosis y la PCP. Los eventos clínicos al debut de sida se asocian con bajos conteos de linfocitos T CD4+ y carga viral elevada.²³ Se plantea que los individuos con valores de carga viral muy alta, evolucionan más rápido hacia sida que aquellos que tienen conteos celulares de linfocitos T CD4+ y carga viral bajos.²

No se observó asociación entre el riesgo de morir, conteos bajos de linfocitos T CD4+ y niveles elevados de carga viral; pudiera explicarse por el tamaño de la muestra. No obstante, el riesgo de morir fue 5,33 veces mayor en los individuos que presentaron más de una enfermedad oportunista. Se plantea que los pacientes que debutan con más de una enfermedad definitoria de sida y un sistema inmunológico deprimido, en una fase avanzada tienen índices de letalidad altos. Si se comienza tarde el tratamiento antirretroviral, el efecto es mayor.⁴

Con este estudio se concluye que las enfermedades oportunistas infecciosas como neurotoxoplasmosis y PCP fueron los eventos definitorios de sida predominantes. La mortalidad asociada a sida en los pacientes mayores de 50 años aumentó en los individuos que presentaron más de una enfermedad oportunista. Estos resultados son útiles para el diseño de estrategias de tratamiento que disminuyan la aparición de las enfermedades oportunistas y mejoren aun más la supervivencia de los pacientes VIH/sida.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Weiss RA. Special anniversary review: twenty-five years of human immunodeficiency virus research: successes and challenges. *Clin Exp Immunol.* 2008; 152: 201-10.
2. Informe ONUSIDA. 2014 [citado feb 2015]. Disponible en: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/2014/2014gapreport/videofootage>
3. Oropesa L, Sánchez L, Berdasquera D, Gala A, Pérez J, Lantero MI. Debut clínico de Sida en Cuba. *Rev Cubana Med Trop.* 2007; 59(2): 127-33.
4. Klatt EC. *Pathology of AIDS.* Versión 22. Savannah: Mercer University School of Medicine. 2011: 44-56.

5. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Programa Nacional de prevención y control de las ITS/VIH/sida. Información para el equipo de salud. La adherencia al tratamiento antirretroviral en personas con VIH. La Habana: MINSAP; Jun 2009.
6. Las personas mayores y el VIH. 2014 [citado Feb 2015]. Disponible en: <http://www.adsinfontet.org>
7. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP, et al. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. Arch Intern Med. 2007;167:684-91.
8. Bhavan KP. The aging of the HIV epidemic. Curr HIV/AIDS Rep. 2008;5(3):150-8.
9. VIH/sida y las infecciones. 2014 [citado feb 2015]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/toxoplasmosis/html>
10. Steven Deeks G, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. Current Opinion in Immunology. 2012;24:1-6.
11. Ho YC, Sun HY, Chen MY, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC, et al. Clinical presentation and outcome of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. J Microbiol Immunol Infect. 2008;41(5):386-92.
12. Arce Mendoza AY, Rosas Taraco AG, Morales San Claudio PC, Solís Soto JM. Tuberculosis: mecanismos de defensa, inmunopatogénesis y biomarcadores de susceptibilidad y resistencia. Ciencia UANL. 2008 Jul-Sep;XI(3).
13. Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. Clinical Infectious Diseases. 2006;42(6):836-42.
14. Domínguez Odio R, Nold Ortega R, Llorente Aguilera YB, Ramírez Arias MC. Estado de los conocimientos sobre alimentación y nutrición de las personas que viven con VIH/sida. Influencia en la prevención del síndrome de desgaste. Rev Cubana Aliment Nutr. 2011;21(2):263-74.
15. Charles B, Hicks MD. Low CD4-Cell Counts - Not Just About OI Risk. AIDS Clinical Care ©. Massachusetts Medical Society; 2008.
16. Naeger DM, Martin JN, Sinclair E, Hunt PW, Bangsberg DR. Cytomegalovirus-Specific T Cells Persist at Very High Levels during Long-Term Antiretroviral Treatment of HIV Disease. PLoS ONE. 2010;5(1). Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20126452>
17. Cello JP, Day LW. Idiopathic AIDS enteropathy and treatment of gastrointestinal opportunistic pathogens. Gastroenterology. 2009;136(6):1952-65.
18. Reyes Corcho A, Mosquera Fernandez MA, Bouza Jimenez Y, Perez Avila J, Hernandez V, Jam Morales B, et al. Impacto de la terapia antirretroviral de alta eficacia en la respuesta clínica e inmunoviológica en enfermos Sida. Rev Cubana Med Trop. 2007;9(2):127-33.
19. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. Top Antivir Med. 2012 Aug-Sep;20(3):101-5.

20. Warley E, Tamayo Antabak N, Desse J, De Luca A, Warley F, Fernández Galimberti G, et al. Desarrollo de neoplasias e infecciones definitorias de sida después de iniciar la terapia antirretroviral de alta eficacia. Medicina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Revista Medicina. 2010 Ene-Feb; 70(1): 49-72.
21. Delaugerre C, Gallien S, Flandre P, Mathez D, Amarsy R, Ferret S, et al. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. PLoS One. 2012; 7(5):e36673.
22. V Congreso Centroamericano de ITS, VIH, sida. 2012 [citado Feb 2015]. Disponible en: www.concasida2007.org
23. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, MMWR: Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. 2009 Mar; 24(58): 1-198.

Recibido: 10 de mayo de 2015.

Aprobado: 15 de junio de 2015.

Daymé Hernández. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.
Correo electrónico: dayme@ipk.sld.cu