Motivo de ingreso en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en un área rural. Papel de la hepatopatía crónica

Francisco F. Rodríguez-Vidigal y Alicia Habernau

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Llerena-Zafra. Badajoz. España.

OBJETIVOS. Conocer si tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha existido una modificación en las causas de ingreso de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y evaluar la influencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

MÉTODOS. Se estudiaron retrospectivamente las causas de ingreso en pacientes infectados por el VIH en nuestro hospital, desde el 1 de enero de 1994 hasta el 31 de diciembre de 1997 (grupo 1, ningún caso con TARGA) y desde el 1 de enero de 1998 hasta el 30 de junio de 2001 (grupo 2, 63% con TARGA). Se analizaron parámetros epidemiológicos, virológicos, inmunológicos y los datos de infección por el VHC.

RESULTADOS. Los ingresos del grupo 2 correspondían a pacientes de mayor edad media ($34,7 \pm 6,3$ frente a $30,6 \pm 4,6$ años; $p = 0,0037$) y mayor recuento de linfocitos CD4+ (256 ± 243 frente a 146 ± 178 ; $p = 0,044$) y sus estancias eran significativamente menores ($7,7 \pm 6,3$ frente a $17,5 \pm 16,7$; $p = 0,003$). En el grupo 2 se redujo la proporción de ingresos por enfermedades definitorias de sida (29% frente a 50%; $p = 0,046$) y aumentó la proporción de ingresos por hepatopatía descompensada (22% frente a 0%; $p = 0,007$). Entre los pacientes que fallecieron durante el ingreso existía una mayor frecuencia de recuento bajo de linfocitos CD4 (77,8% frente a 43,3%; $p = 0,05$), infección activa por el VHC (100% frente a 57,9%; $p = 0,02$) y de enfermedad definitoria de sida o hepatopatía descompensada como motivo de ingreso (81,8% frente a 45%; $p = 0,02$) que entre los supervivientes. El recuento bajo de linfocitos CD4 se asoció de modo independiente con la mortalidad (*odds ratio*, 1.063,1; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 1,3-838.855,5).

CONCLUSIONES. En nuestro medio, desde la introducción del TARGA, ha disminuido la frecuencia de infecciones oportunistas y ha aumentado la frecuencia de hepatopatía descompensada como causa de ingreso.

Palabras clave: VIH. Sida. Infección oportunista. Virus de la hepatitis C. Hospitalización.

Correspondencia: Dr. F.F. Rodríguez-Vidigal.
Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Llerena-Zafra.
Ctra. Badajoz-Granada, s/n. 06900 Llerena. Badajoz. España.
Correo electrónico: franciscof.rodriguez@hlz.ses.juntaex.es

Manuscrito recibido el 16-12-2002; aceptado el 29-7-2003.

Cause of hospitalization in patients with human immunodeficiency virus infection in a rural area. Role of chronic liver disease

OBJECTIVES. To investigate whether the use of highly active retroviral therapy (HAART) has resulted in changes in the causes of hospitalization in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients and to assess the influence of hepatitis C virus (HCV) infection in this population.

METHODS. The causes of hospitalization in HIV-infected patients in our center were retrospectively studied according to two time periods: 1 January 1994 to 31 December 1997 (group 1, no patients treated with HAART) and 1 January 1998 to 30 June 2001 (group 2, 63% of patients treated with HAART). Epidemiological, virological and immunological parameters, and HCV infection data were studied.

RESULTS. As compared to patients in group 1, patients admitted to the hospital in group 2 were older (34.7 ± 6.3 versus 30.6 ± 4.6 years, $P = 0.0037$), had a higher CD4+ lymphocyte count (256 ± 243 versus 146 (178 , $P = 0.044$)) and their hospital stays were significantly lower (7.7 ± 6.3 versus 17.5 ± 16.7 , $P = 0.003$). Moreover, the percentage of hospitalizations for AIDS-defining diseases was lower (29% versus 50%, $P = 0.046$) and the percentage of hospitalizations for decompensated liver disease was higher (22% versus 0%, $P = 0.007$) in group 2. Among patients who died during hospitalization, there was a higher frequency of low CD4+ lymphocyte counts (77.8% versus 43.3%, $P = 0.05$), active HCV infection (100% versus 57.9%, $P = 0.02$) and AIDS-defining disease or decompensated liver disease as the cause of hospitalization (81.8% versus 45%, $P = 0.02$) than among survivors. Low CD4+ lymphocyte count was independently associated with mortality (OR 1063.1; 95% CI 1.3-838855.5).

CONCLUSIONS. Since the introduction of HAART in our setting, the frequency of opportunistic infections has decreased and the frequency of decompensated liver disease has increased among the causes of hospitalization in HIV-infected patients.

Key words: HIV. AIDS. Opportunistic infection. Hepatitis C virus. Hospitalization.

Introducción

Tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y la profilaxis primaria de las infecciones oportunistas más comunes, ha disminuido de manera significativa la morbimortalidad de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁻³. El papel de la hepatopatía crónica, en particular la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), en los ingresos y mortalidad de los pacientes infectados por el VIH, se ha analizado en diversos estudios descriptivos⁴⁻¹¹. Durante los años previos a la generalización del TARGA, la principal causa de mortalidad en sujetos infectados por el VIH eran las enfermedades defensoras de sida^{5,6}; por otro lado, la descompensación de hepatopatía crónica suponía el 8,6% de los ingresos y el 4,5-4,8% de las causas de muerte⁴⁻⁶. En estudios llevados a cabo después de la introducción del TARGA se ha observado que la descompensación de una hepatopatía terminal es la causa de hasta el 50% de las muertes acaecidas en pacientes infectados por el VIH y que la seropositividad para el VHC se relaciona con mayor riesgo de sida y de mortalidad⁸⁻¹¹.

En nuestro medio, una comarca rural del sur de Extremadura de baja prevalencia de la infección por el VIH, la mayor parte de los pacientes adquirieron el VIH a través de hábitos relacionados con el uso de drogas por vía parenteral; la prevalencia de anticuerpos frente al VHC en dicha población asciende al 86%^{12,13}. En el 84% de los pacientes con anticuerpos frente al VHC se detecta ARN del VHC en plasma y en más del 10% existen datos clinicocográficos de hipertensión portal.

El objetivo del presente estudio es conocer si ha existido un cambio en las principales causas de ingreso, en pacientes infectados por el VIH de nuestro medio, a raíz de la introducción del TARGA, así como valorar la influencia de la infección por el VHC en la morbimortalidad de estos pacientes.

Métodos

Criterios de inclusión

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, mediante revisión manual de las historias clínicas, de los 82 ingresos de pacientes infectados por el VIH, ocurridos en el Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Llerena-Zafra, entre enero de 1994 y junio de 2001. Se garantizó la inclusión de todos los pacientes posibles mediante búsqueda en la base de datos de Informes de alta del Servicio de Medicina Interna y en el registro hospitalario del Conjunto Mínimo Básico de Datos.

VARIABLES ANALIZADAS

Las variables analizadas en cada ingreso fueron: edad y sexo del paciente, días de estancia hospitalaria, motivo del ingreso (enfermedad defensora de sida, descompensación de hepatopatía, otros), duración conocida de la infección por el VIH, recuento de linfocitos CD4+ (número de células $\times 10^6/l$), carga viral del VIH en plasma (número de copias $\times 10^3/l$, Amplicor Roche Diagnostics), presencia de anticuerpos frente al VHC (enzimoinmunoanálisis [EIA] de tercera generación e inmunoblot), datos de infección activa por el VHC, TARGA y muerte durante el ingreso. La carga viral del VIH comenzó a determinarse en 1997 y se realizó en 3 de los 28 pacientes que ingresaron entre 1994 y 1997, y en 47 de los 54 ingresados entre 1998 y 2001. Se consideró que existía una infección activa por el VHC cuando el ARN del VHC en plasma era positivo (RT-PCR Amplicor

HCV test, Roche Diagnostics) y, en pacientes a los que no llegó a realizarse dicho análisis, cuando había una elevación persistente de transaminasas séricas no atribuible a otra causa. Los ingresos se clasificaron en dos grupos, según la fecha. En el grupo 1 se incluyeron los ingresos llevados a cabo desde el 1 de enero de 1994 hasta el 31 de diciembre de 1997, y en el grupo 2 los realizados entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2001.

Análisis estadístico

Para comparar variables cuantitativas se utilizaron la prueba de la t de Student y la prueba de Mann-Whitney, según siguieran una distribución normal o no, respectivamente. Para las variables categóricas se empleó la prueba de la chi cuadrado con la corrección de Yates y la prueba exacta de Fisher cuando fue preciso. Para detectar factores que influyeran en la mortalidad se llevó a cabo un análisis de regresión logística, univariante y multivariante, que incluyó las siguientes variables: linfocitos CD4 inferiores a $200/\mu l$, TARGA, infección VHC activa, motivo de ingreso, edad, carga viral y duración de la infección por el VIH. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con la versión 5.0 de StatView for Windows (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA 1998).

Resultados

Se recogieron 28 ingresos en el primer período de tiempo (1-1-1994 a 31-12-1997) y 54 en el segundo (1-1-1998 a 31-12-2001). Ninguno de los pacientes del primer grupo recibía TARGA, mientras que en el segundo grupo se aplicaba este tratamiento a 34 pacientes (63%). Los ingresos del grupo 2 correspondían a sujetos de mayor edad media ($34,7 \pm 6,3$ frente a $30,6 \pm 4,6$ años; $p = 0,0037$) y mayor recuento de linfocitos CD4+ (256 ± 243 frente a 146 ± 178 ; $p = 0,044$). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a sexo (85,7 y 90,7% varones), duración de la infección por el VIH (49,9 y 77,6 meses) y carga viral (medias, 211.671 y 236.602 copias/ml). La estancia media fue inferior en el grupo 2 ($7,7 \pm 6,3$ días frente a $17,5 \pm 16,7$ días; $p = 0,0003$). La mayoría de los pacientes de ambos grupos presentaban anticuerpos frente al VHC (96,4 y 85,2%, sin diferencia significativa) y en aproximadamente la mitad existían datos de infección activa por el VHC (57,1% en el primer grupo y 46,3% en el segundo grupo; $p = NS$). Con respecto al motivo de ingreso, 14 pacientes del primer grupo (50%) fueron hospitalizados por una enfermedad defensora de sida, ninguno por hepatopatía y catorce (50%) por otras indicaciones. En el segundo grupo hubo 16 ingresos (29%) por enfermedad defensora de sida, 12 (22,2%) por hepatopatía (descompensación hidrópica, sangrado por varices esofágicas, hepatitis aguda) y 26 (48%) por otras indicaciones. Las diferencias en la proporción de ingresos por sida (50% frente a 29%) y por hepatopatía (0% frente a 22,2%) fueron significativas ($p = 0,046$ y $p = 0,007$, respectivamente). Las enfermedades defensoras de sida más frecuentes fueron la neumonía por *Pneumocystis carinii*, las neumonías bacterianas de repetición, la candidiasis esofágica y la caquexia asociada al VIH (tabla 1). Las otras indicaciones de ingreso correspondieron a bronquitis aguda o reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía de la comunidad, síndrome febril autolimitado, impétigo, hemorragia digestiva por úlcera péptica, pancreatitis aguda, anemia, gastroenteritis

TABLA 1. Enfermedades definitorias de sida

	Grupo 1	Grupo 2	Total
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	3	4	7
Neumonías bacterianas de repetición	4	3	7
Candidiasis esofágica	1	4	5
Caquexia asociada al VIH	1	3	4
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1	2	3
Tuberculosis diseminada	2	0	2
Toxoplasmosis cerebral	0	2	2
Encefalopatía por VIH	1	1	2
Retinitis por citomegalovirus	1	0	1
Infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex	1	0	1
Diarrea crónica por <i>Microsporidium</i>	1	0	1
Criptococosis	0	1	1

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 2. Características de los pacientes ingresados

Variable	Grupo 1 (n = 28)	Grupo 2 (n = 54)	P
Sexo varón	24 (85,7%)	49 (90,7%)	NS
Edad (años)	30,6 ± 4,6	34,7 ± 6,3	0,0037
Estancias (días)	17,5 ± 16,7	7,7 ± 6,3	0,0003
Duración infección VIH (meses)	49,9 ± 50,2	77,6 ± 57,5	NS
Linfocitos CD4+/ μ l	146 ± 178	256 ± 243	0,044
Anti-VHC	27 (96,4%)	46 (85,2%)	NS
Infección VHC activa	16 (57,1%)	25 (46,3%)	NS
TARGA	0	34 (63%)	0,001
Motivo de ingreso			0,0123
Sida	14 (50%)	16 (29%)	0,046
Hepatopatía	0	12 (22,2%)	0,007
Otras	14 (50%)	26 (48%)	NS
Muerte	2 (7,1%)	9 (16,7%)	NS

NS: no significativo; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 3. Variables relacionadas con la mortalidad

Variable	Fallecidos (n = 11)	Supervivientes (n = 71)	P
Linfocitos CD4+ < 200/ μ l	7/9 (77,8%)	29/67 (43,3%)	0,05
Duración de la infección VIH	59 ± 56 meses	72 ± 57 meses	NS
Infección VHC activa	8/8 (100%)	33/57 (57,9%)	0,02
Motivo de ingreso sida o hepatopatía	9 (81,8%)	32 (45,0%)	0,02

Los denominadores expresan el número de pacientes en los que se realizaron las diferentes determinaciones.

NS: no significativo; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

aguda, artritis séptica, púrpura trombocitopénica autoinmune y neuropatía periférica. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad (7,1 y 16,7%) entre los dos grupos (tabla 2).

Los 11 pacientes que fallecieron durante el ingreso tenían en mayor proporción un recuento bajo de linfocitos CD4 (77,8% frente a 43,3%; $p = 0,05$), datos de infección activa por el VHC (100% frente a 57,9%; $p = 0,02$) y enfermedad definitoria de sida o hepatopatía como motivo

de ingreso (81,8% frente a 45%, $p = 0,02$) (tabla 3). En el análisis multivariante, únicamente el recuento de linfocitos CD4 inferior a 200/ μ l se asoció a mortalidad durante el ingreso (*odds ratio* [OR] 1.063,1; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 1,3-838.855,5; $p = 0,04$).

Discusión

Los datos obtenidos revelan que a partir de 1998 ha existido un cambio en el motivo de ingreso de pacientes infectados por el VIH en nuestro hospital: ha aumentado de manera significativa la proporción de ingresos debidos a hepatopatía y ha descendido la proporción de enfermedades definitorias de sida.

La edad media de los pacientes que ingresaron aumentó con el paso de los años, circunstancia que se explica por la tendencia de la infección por el VIH a convertirse en una enfermedad crónica una vez que ha disminuido la mortalidad. La situación inmunológica mejoró en el segundo periodo de tiempo (traducida por un mayor recuento de linfocitos CD4+) dato que es congruente con el descenso observado en la morbilidad ocasionada por el VIH^{1,12,14,15}. La reducción observada en la estancia media puede ser consecuencia tanto de la mejoría de la situación inmunológica como de la tendencia a una mayor mortalidad observada en los ingresos del grupo 2 (16,7% frente a 7,1%, diferencias no significativas). El paradójico mayor número de ingresos observado a partir de 1998 se explica por el hecho de que en 1994 una parte importante de las personas infectadas por el VIH de nuestra área sanitaria era seguida en otro centro y a raíz de 1997 recibió seguimiento en nuestro hospital. La elevada prevalencia de anticuerpos frente al VHC (superior al 85%) está relacionada con el predominio de la vía de transmisión parenteral del VIH en Extremadura¹³.

Durante el primer periodo de tiempo, en el que ninguno de los pacientes recibía TARGA, la mitad de los ingresos se debieron a una enfermedad oportunista definitoria de sida y no hubo ingresos ocasionados por hepatopatía. En un estudio retrospectivo recogido en pacientes con infección por el VIH en Madrid, entre 1991 y 1994, el 8,6% de los ingresos se debían a descompensación de hepatopatía⁴. Durante el periodo previo a la introducción del TARGA, la principal causa de muerte en la población infectada por el VIH era el sida y la descompensación de hepatopatía crónica constituía una causa mucho menos frecuente (4,5-6,5%)^{5,6,16}.

La reducción en la proporción de ingresos debidos a enfermedad oportunista (desde el 50% hasta el 29%) y el incremento de ingresos por hepatitis aguda o descompensación de hepatopatía crónica (desde 0 hasta 22%), observada a raíz de la introducción del TARGA, concuerda con los datos que aportan Paul et al¹⁵, que encuentran una disminución en las infecciones oportunistas, y con el estudio de Bica et al¹⁰, que observa un aumento significativo en la mortalidad atribuida a la hepatopatía por el VHC en infectados por el VIH, durante los años 1998-1999 respecto a 1996 (50% frente a 13,9%), a pesar de que más de la mitad de los fallecidos tenían niveles indetectables de ARN del VIH en plasma. Asimismo, Monga et al¹¹ encuentran en sujetos seropositivos para el VIH coinfectados por el VHC mayor mortalidad (11%

frente a 7%) y mayor morbilidad, especialmente en relación con descompensación de la hepatopatía, que ocurría en el 10% de los coinfectados. Del mismo modo, la coinfección por el VIH se asocia con una mayor mortalidad en individuos infectados por el VHC¹⁷.

La principal limitación de nuestro estudio es el reducido número de casos, que conlleva una reducción en el poder para detectar diferencias: las diferencias en la mortalidad de los dos grupos (7,1% frente a 16,7%) podrían ser significativas si aumentase el tamaño muestral. Consecuentemente, resulta difícil extraer conclusiones en relación con la mortalidad durante el ingreso, con excepción de su asociación con recuentos bajos de linfocitos CD4. No obstante, la mayor frecuencia de infección activa por el VHC observada entre los sujetos fallecidos concuerda con lo descrito en la literatura: asociación de la mortalidad con la infección por el VHC y mayor mortalidad en pacientes infectados por el VIH que estuvieran coinfectados por el VHC^{8,9,11}.

Como conclusión, cabe reseñar la importancia creciente que tiene la hepatopatía crónica, especialmente en relación con el VHC, como causa de ingreso en los pacientes infectados por el VIH, a raíz de la introducción del TARGA. Esta circunstancia invita a dedicar todos los esfuerzos posibles al tratamiento de la infección por el VHC con el objetivo de evitar el desarrollo de hepatopatía terminal.

Bibliografía

1. Palella F, Delaney K, Moorman A, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1998;38:853-60.
2. Hoggs RS, Heath KV, Yip B, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998;279:450-4.
3. Gálvez C, Blanco F, Del Amo J, Díaz M, Soriano V, González J. Efectos del tratamiento antirretrovírico y de la profilaxis para enfermedades oportunistas en la supervivencia de los pacientes con sida. *Rev Clin Esp* 2000;200: 187-92.
4. Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, Valencia E, Laguna F, De Pauplana M, et al. Morbilidad y mortalidad asociadas con hepatopatía crónica viral en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1995;104:641-4.
5. Macías J, Pineda JA, Leal M, Abad MA, García-Pesquera F, Delgado J, et al. Influence of hepatitis C virus infection on the mortality of antiretroviral-treated patients with HIV disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17: 167-70.
6. Geffray L, Rosenthal E, Cacoub P, Perronne C, Veyssier P, Raguin G, et al. 1977 mortality rate in HIV-infected patients presenting with hepatitis C cirrhosis. Results of the GERMIVC multicenter survey conducted in French departments of internal medicine or infectious disease. *Rev Med Interne* 1999;20:1082-7.
7. Staples CT Jr, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): The effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 1999;29:150-4.
8. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: The Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;356:1800-5.
9. Soriano V, Kirk O, Antunes F, et al. The influence of hepatitis C on the prognosis of HIV. The EuroSIDA Study. XIII Int AIDS Conf, Durban, July 2000 [Abstract ThOrB655].
10. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-7.
11. Monga HK, Rodríguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Vélez M, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;33:240-7.
12. Plan Nacional sobre el Sida. Encuesta hospitalaria de pacientes VIH/Sida. Análisis de la evolución 1995-2000. Madrid, 2001.
13. Álvarez MM. Informe sobre el sida en Extremadura a fecha 31 de diciembre de 2000. *Boletín Epidemiológico de Extremadura* 2001;2:1-3.
14. Torres R, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatients census. *N Engl J Med* 1997;336:1531-2.
15. Paul S, Gilbert HM, Ziecheck W, Jacobs J, Sepkowitz KA. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. *AIDS* 1999;13:415-8.
16. Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E, Perronne C, Veyssier P, Raguin G. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine/Infectious Diseases, in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis* 2001;32:1207-14.
17. Kim WR, Gross JB Jr, Poterucha JJ, Locke GR 3rd, Dickson ER. Outcome of hospital care of liver disease associated with hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2001;33:201-6.