

Estudio de una serie clínica de pacientes infectados por el VIH mayores de 50 años

Esperança Antón^a, Montserrat Sala^a, Josep Mallolas^b, Gemma Navarro^c, Manuel Cervantes^a, Josep M.^a Gatell^b y Ferran Segura^a

^aPrograma Asistencial de Patología Infecciosa. Servicio de Medicina Interna. Corporació Parc Taulí. Sabadell. ^bServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. ^cServicio de Epidemiología. Corporació Parc Taulí de Sabadell. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN. La epidemiología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado en los últimos años. Se observa un aumento de casos de infección en personas mayores de 50 años, y el mecanismo de transmisión más frecuente es la vía sexual. El objetivo de este estudio es analizar las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de una serie clínica de pacientes infectados por el VIH mayores de 50 años en el momento del diagnóstico.

MÉTODOS. Se estudiaron 165 pacientes infectados por el VIH mayores de 50 años procedentes del Hospital Clínic de Barcelona y de la Corporació Parc Taulí de Sabadell en el período comprendido entre 1985 y 2001.

RESULTADOS. El 81% de los pacientes eran varones. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 58,4 años. El 81,8% adquirieron la infección por vía sexual. La media de CD4 iniciales fue de 216 células/mm³. El 45,2% de los pacientes presentaban una carga viral inicial entre 1.000 y 100.000 copias/ml y el 52,3% > 100.000 copias/ml. El 30,9% de los pacientes presentaban una enfermedad definitiva de sida en el momento del diagnóstico. Las principales enfermedades oportunistas fueron la tuberculosis pulmonar, el sarcoma de Kaposi, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*) y el linfoma no hodgkiniano. El 32,7% murieron por sida.

CONCLUSIONES. Las personas mayores de 50 años que se infectaron por el VIH eran predominantemente varones y adquirieron la infección por vía sexual. Existe una alta proporción de pacientes que fueron diagnosticados por una enfermedad oportunista.

Palabras clave: VIH. Mayores de 50 años.

Clinical and epidemiological study of a series of HIV-infected patients over 50 years old

INTRODUCTION. The epidemiology of human immunodeficiency virus (HIV) infection has changed in

recent years. Cases in persons over the age of 50 have increased, and the most frequent mode of transmission is sexual contact. The objective of this study is to analyse the epidemiological, clinical and evolution characteristics of a clinical series of HIV-infected patients over 50 years old at the time of diagnosis.

METHODS. 165 HIV-infected patients over the age of 50, attended at Hospital Clínic (Barcelona) and Corporació Parc Taulí (Sabadell) during the period of 1985 to 2001, were studied.

RESULTS. Among the total, 81% of the patients were men, mean age at the time of diagnosis was 58.5 years, and 81.8% had acquired the disease by sexual contact. The median initial CD4 T cell count was 216 cells/mm³. Initial viral load was 1,000-100,000 copies/ml in 45.2% of the patients, whereas 52.3% had > 100,000 copies/ml. At the time of diagnosis, 30.9% had an AIDS-defining disease. The main opportunistic diseases were pulmonary tuberculosis, Kaposi's sarcoma, *P. jirovecii* (before *carinii*) pneumonia and non-Hodgkin lymphoma. Mortality due to AIDS was 32.7%.

CONCLUSIONS. Subjects over 50 years old diagnosed with HIV-infection were predominantly men, who acquired the infection by sexual contact. A high percentage of patients were diagnosed with the development of an opportunistic disease.

Key words: HIV. Older than 50 years.

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afecta principalmente a personas jóvenes, activas sexualmente o adictas a drogas por vía parenteral; sin embargo, desde el inicio de la epidemia hasta la actualidad se observa un aumento de casos de infección por el VIH/sida en las personas mayores. En los últimos años se observa un aumento en la proporción de infecciones que se deben a la transmisión heterosexual como factor de riesgo condicionando un aumento en la media de edad de los pacientes infectados por el VIH¹. En Estados Unidos, el 11% de las personas diagnosticadas de sida son mayores de 50 años, con claro predominio masculino y transmisión homo y heterosexual^{2,3}. En España, este porcentaje ha aumentado del 5,9% en 1994 al 10,9% en 2002, siendo el mecanismo de transmisión más frecuente la vía heterosexual⁴. Por otra parte, la mayor expectativa de vida desde la introducción del tratamiento antirretrovi-

Correspondencia: Dra. E. Antón.
Programa Asistencial de Patología Infecciosa. Servicio de Medicina Interna.
Corporació Parc Taulí.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: eanton@cspt.es

Manuscrito recibido el 7-6-2004; aceptado el 3-12-2004.

ral de gran actividad (TARGA) ha supuesto que los pacientes infectados por el VIH alcancen edades más avanzadas. La evolución de la infección por el VIH en estas personas no es bien conocida. En la era pre-TARGA la mayoría de estudios mostraban una peor evolución en las personas mayores, con un descenso de la supervivencia respecto a los más jóvenes², siendo uno de los factores más importantes el mayor retraso en el diagnóstico de las personas mayores provocada, en parte, por la falta de sospecha clínica⁵. Desde la introducción de la TARGA, los estudios son discordantes respecto a la respuesta al tratamiento en las personas mayores. Algunos autores han observado un menor incremento de CD4, que atribuyen a la disminución de la función del sistema inmunitario con menor respuesta de la actividad de las células T en las personas mayores⁶, mientras que en otros estudios la respuesta tanto inmunológica como virológica es similar a la obtenida en los más jóvenes⁷.

El objetivo de este estudio es analizar las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de una serie clínica de pacientes infectados por el VIH > 50 años en el momento del diagnóstico.

Métodos

Se ha realizado una revisión de los pacientes infectados por el VIH de más de 50 años en el momento del diagnóstico, que proceden de dos centros hospitalarios, el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y la Corporació Parc Taulí de Sabadell, en el período comprendido entre enero de 1985 y diciembre de 2001.

Se han estudiado un total de 165 pacientes, 101 pacientes del Hospital Clínic i Provincial y 64 pacientes de la Corporació Parc Taulí. Para ello se ha utilizado como fuente de información las bases de datos de ambos hospitales. Se han analizado los datos epidemiológicos, clínicos, inmunológicos, virológicos y evolutivos. En un subgrupo de 64 pacientes de la Corporació Parc Taulí se ha intentado cuantificar el retraso del diagnóstico que puede sufrir esta población analizando la presencia de eventos clínicos (erupción cutánea, linfadenopatías, síndrome tóxico, diarrea recurrente o crónica, candidiasis, trombocitopenia o leucopenia, infecciones oportunistas y neoplasias asociadas al VIH) que pudieran haber sugerido infección por el VIH.

Se han analizado los datos con el paquete estadístico SPSS-11, versión para Windows. Se realizó un análisis descriptivo y bivariado aplicando los tests de la chi cuadrado (χ^2) para las variables cualitativas y de la t de Student para las cuantitativas. Para el análisis de supervivencia se utilizaron las tablas de Kaplan-Meier y el test de *long rank*.

Resultados

El 81,2% de los pacientes eran varones y el 18,8%, mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico de infección por VIH fue de 58,4 años (límites: 50 a 82 años) y la edad media al diagnóstico de sida fue de 60,3 años (límites: 50-82 años). Respecto a los factores de riesgo, se observó que el 81,8% de los pacientes adquirieron la infección por vía sexual (heterosexual el 41,8% y homosexual el 40%), el 4,2% por vía transfusional, el 0,6% por ser adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y en el 12% no se pudo determinar el mecanismo. El motivo de realizar la serología anti-VIH fue una enfermedad definitiva de sida en el 30,9% de los casos, y la presencia de una enfermedad relacionada en el 16,36%. Por estudio preventivo de contactos sólo se diagnosticaron el 7,27% de los pacientes

de este grupo (2,9% de los pacientes visitados antes de 1997 y 16,4% a partir de 1997).

Fueron diagnosticados antes de 1997 111 pacientes y 54 a partir de 1997. La media de los CD4 iniciales fue 216 células/μl (límites: 2-1.308) y el 52,7% de los pacientes tenían una cifra de CD4 < 200 células/μl en el momento del diagnóstico. En tan sólo un paciente la carga viral era inferior a 200 copias ARN/ml, 19 pacientes (45,2%) presentaron carga viral entre 1.000 y 100.000 copias ARN/ml y 22 (52,3%) tenían más de 100.000 copias ARN/ml en la primera visita en el hospital. Fueron diagnosticados de sida en algún momento el 52,7% de los pacientes, y las principales enfermedades oportunistas fueron la tuberculosis pulmonar (21,2%), el sarcoma de Kaposi (21,2%), la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes *carinii*) (14,1%) y el linfoma no hodgkiniano (8,2%). En el momento de diagnóstico presentaban una enfermedad definitiva de sida el 34,5% de los pacientes antes de 1997 y el 26% posteriormente. Murieron por sida el 32,7% de los pacientes.

El 41% de los pacientes presentaron comorbilidad asociada, siendo las principales enfermedades: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (23%), diabetes mellitus (15,9%), hepatopatía (10,1%), hipertensión (8,7%) y depresión (8,7%). El 25,5% (22/86) tenían anticuerpos frente al virus de la hepatitis C.

No se encontraron diferencias de género respecto a cifra de CD4, carga viral o curva de supervivencia.

Del subgrupo de 64 pacientes de la CPT, el 31 (48,4%) habían presentado sintomatología previa que podía haber sugerido el diagnóstico. Los principales eventos clínicos fueron exantema (2 pacientes fueron diagnosticados de fiebre botonosa mediterránea), adenopatías, síndrome tóxico, diarrea crónica, linfoma Hodgkin y no hodgkiniano, plaquetopenia, tuberculosis, herpes zóster y candidiasis perianal. La media de retraso en el diagnóstico fue de 673 días (límites: 30-2.975). Estos pacientes presentaban una media de CD4 de 182 células/μl (límites: 2-795). El 61% de los casos presentaron una enfermedad definitiva de sida en el momento del diagnóstico y el 29% una enfermedad relacionada. El 50% murieron por sida.

Discusión

Aunque clásicamente se ha considerado la infección por el VIH una enfermedad propia de los jóvenes, en los últimos años se ha observado un cambio respecto al inicio de la epidemia, con un aumento de personas mayores de 50 años a las que se les diagnostica la infección por el VIH.

En nuestra serie de pacientes, los datos epidemiológicos no difieren de los reportados en la literatura, siendo una serie de predominio masculino y la mayoría de los pacientes habían adquirido la infección por vía sexual¹.

En Estados Unidos, según el Center for Disease Control, antes de 1989, el 10,4% de los adultos con sida tenían 50 o más años en el momento del diagnóstico. La proporción de casos aumentó desde el 6,9% en 1981 al 10,3% en 1989, con un pico de 10,9% en 1987². En 1996, el CDC reportó que el 11% de los pacientes con sida tenían 50 o más años. Los mecanismos de transmisión se habían modificado, aunque la transmisión por vía homosexual seguía siendo la más frecuente (36%), desconocido (25,8%), ADVP (19,2%), heterosexual (14,5%) y transfusional (2,4%), des-

tacando el mecanismo desconocido y por vía heterosexual cuando se compara con el grupo de 13-49 años (15,6 y 12,7%, respectivamente)³.

En Europa, desde el principio de la epidemia hasta junio de 2002 el número de casos acumulados de sida es de 261.433, de los cuales 26.851 (10,27%) corresponden a mayores de 50 años o más⁸.

Los datos epidemiológicos relativos a España también apoyan este aumento en el número de personas que adquieren la infección en edades más avanzadas. Los datos reportados por el Centro Nacional de Epidemiología en el año 2002 hablan de un porcentaje acumulado de personas con sida que tienen más de 50 años del 6,8%, cifra que ha aumentado de forma progresiva del 5,9% en 1994 hasta el 10,9% en 2002; de éstos, el 87,8% corresponden a varones y el 12,3% a mujeres. En cuanto al mecanismo de transmisión de la infección, en personas mayores de 50 años la vía heterosexual es la más frecuente (38,5%), seguida de la homosexual, que representa el 34,1%, contrastando con las personas menores de 50 años en las que el mecanismo de transmisión más frecuente es el uso de drogas por vía parenteral con el 70,1% (70,8% en varones y el 67% en mujeres), seguido de la vía heterosexual con 12,6% (8,8% en varones y el 28% en mujeres) y la homosexual en 12,4% (que representa el 15% de los casos en varones)⁴.

Uno de los puntos más controvertidos es la mayor morbilidad de la infección por el VIH en personas mayores respecto a las más jóvenes. En nuestro estudio, al 30% de los pacientes se les detectó la infección en el mismo momento del diagnóstico de enfermedad definitiva de sida. Los eventos clínicos previos que podían haber sugerido el diagnóstico no fueron infrecuentes, con una media de retraso en el diagnóstico de 673 días. Numerosos estudios corroboran el descenso de la supervivencia en los pacientes mayores con infección por el VIH. Ship et al² muestran una proporción de diagnósticos de sida en el mismo mes de su muerte del 16% en personas entre 50-59 años y del 37% en mayores de 80 años a diferencia del 6% entre el grupo de edad entre 13 y 49 años, lo que sugiere una progresión más rápida y/o un retraso en el diagnóstico. Del mismo modo, Zelenetz y Epstein⁹ comunican que el 12% de las personas mayores de 50 años mueren durante el primer mes del diagnóstico de sida, y que el retraso en el diagnóstico es superior entre los mayores, con mayor progresión y peor pronóstico. Operskalski et al¹⁰ y Rosenberg et al¹¹. Objetivaron que el período libre de sida se correlaciona con la edad y no con el mecanismo de transmisión. Gordon y Thompson⁵ describieron una serie en que en el 47% de los casos de infección por VIH en pacientes de 60 años o más, la prueba diagnóstica de infección se realizaba tras el diagnóstico de enfermedad definitiva de sida y estimaban un retraso diagnóstico de 1-10 meses.

El descenso de la supervivencia en los pacientes mayores con infección por el VIH se ha atribuido a diversos factores: la edad como un factor predictor de progresión de la infección, con independencia del estado inmunológico en el momento del diagnóstico¹²⁻¹⁶, la presencia de unas cifras de CD4 inferiores y una carga viral más elevada tras la seroconversión^{17,18}, la presencia de comorbilidad asociada^{19,20}, factores dependientes del profesional de la salud, con la falta de sospecha de infección por el VIH y el subsiguiente retraso en el diagnóstico²¹, y factores dependientes del propio paciente, ya que la mayoría de ellos no cree es-

tar en situación de riesgo²²⁻²⁴. En nuestra serie, tan sólo el 7,2% de los pacientes fueron diagnosticados por un estudio preventivo.

Diversos estudios confirman un patrón de enfermedades oportunistas similar entre las personas mayores comparado con el de las más jóvenes, siendo la neumonía por *P. jiroveci* la más frecuente^{19,20,25}. En nuestra serie las enfermedades oportunistas más frecuentes fueron las relacionadas con la transmisión sexual (sarcoma de Kaposi, en el 21,2%) y la situación epidemiológica de nuestra zona (tuberculosis, en el 21,2%), y en tercer lugar la neumonía por *P. jiroveci*. A pesar de ello, la falta de sospecha clínica no es infrecuente y a menudo son mal diagnosticados inicialmente, lo que conlleva a un retraso en el diagnóstico; en nuestro estudio, 2 pacientes fueron diagnosticados erróneamente de fiebre botonosa mediterránea²¹. Las manifestaciones neuropsiquiátricas son especialmente importantes en las personas mayores²⁶. La demencia es una complicación tardía relativamente frecuente de la enfermedad. Se estima que el 10% de los pacientes con sida presentan complicaciones neurológicas. Tras la introducción de TARGA, los datos que se hallan en la literatura médica son contradictorios respecto a la respuesta en los pacientes mayores. Kaufmann et al²⁷, en un estudio con un seguimiento de 45 meses de media, encuentran un menor incremento de CD4 en las personas de 44 años o más que en pacientes menores de 35 años, atribuyéndolo a disminución de la función tímica y de la expansión periférica de CD4. Goetz et al²⁸ estiman que el incremento esperado de CD4 tras el inicio de TARGA disminuye en 35 cél./año por cada incremento de 10 años en la edad.

Por otra parte estudios más recientes muestran una buena respuesta tanto inmunológica como virológica en pacientes mayores cuando se los compara con el grupo de menor edad²⁹⁻³¹. A pesar de la comorbilidad asociada en las personas mayores y, por tanto, el hecho de que ya toman medicación para estas enfermedades, diversos estudios confirman una buena tolerancia y adherencia al TARGA³²⁻³⁵, lo que apoya la necesidad de iniciar este tratamiento cuando está indicado, pues la respuesta, tolerancia y adherencia son similares a las obtenidas en personas más jóvenes.

Bibliografía

1. Suárez I, Fajardo JM, Garrido M, Roca B, García ML, Geijo P, et al. Epidemiological trends of HIV infection in Spain: preventative plans have to be oriented to new target populations (Spanish VACH Cohort). *AIDS* 2002;16: 2496-9.
2. Ship J, Wolf A, Selik R. Epidemiology of acquired immune deficiency syndrome in persons aged 50 years or older. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:84-8.
3. Centers for Disease Control and Prevention. AIDS among persons aged \geq 50 years-United States 1991-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47:21-7.
4. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Situación a 30 junio 2002. Informe semestral N° 1, 2002.
5. Gordon S, Thompson S. The changing epidemiology of human immunodeficiency virus infection in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:7-9.
6. Kalayjian RC, Landay A, Pollard RB, Taub DD, Gross BH, Francis IR, et al. Age-Related Immune Dysfunction in Health and in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Disease: Association of Age and HIV Infection with Naïve CD8 Cell Depletion, Reduced Expression of CD28 on CD8 Cells, and Reduced Thymic Volumes. *J Infect Dis* 2003;187:1924-33.
7. De Górgolas M, Bello E, García Vázquez E, Moya MJ, García Delgado R, Fernández Guerrero ML. A la vejez el SIDA. Merece la pena iniciar tratamiento antirretroviral. Revisión de 37 casos con más de 60 años. *An Med Int (Madrid)* 1999;16:273-6.

8. European Center for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS Surveillance in Europe. Mid-year report 2002. N° 67.
9. Zelenetz P, Epstein M. HIV in the elderly. *AIDS Patient Care and STDs* 1998;4:255-62.
10. Operskalski E, Stram D, Lee H, Zhou Y, Donegan E, Busch M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection: Relationship of risk group and age to rate of progression to AIDS. *J Infect Dis* 1995;172:648-55.
11. Rosenberg P, Goedert J, Biggar R. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. *AIDS* 1994;8:803-10.
12. Martin J, Colford J, Ngo L, Tager I. Effect of older age on survival in human immunodeficiency virus disease. *Am J Epidemiol* 1995;142:1221-30.
13. Sellers CR, Angerame MC. HIV/AIDS in Older Adults: A case Study and Discussion. *AACN Clin Issues* 2002;13.
14. Welch K, Morse A. Predictors of Survival in Older Men with AIDS. *Geriatric Nursing* 2002;23:62-8.
15. Chiao E, Ries K, Sande M. AIDS and the elderly. *Clinical Infect Dis* 1999;28:740-5.
16. Rogers P, Gore S, Whitmore-Overton E, Allardice G, Swan A, Noon A. United Kingdom AIDS survival in adults. *AIDS* 1996;10:1571-8.
17. Inungu JB, Mokotoff ED, Kent JB. Characteristics of HIV Infection in patients fifty years or older in Michigan. *AIDS Patient Care and STDs* 2001;15:567-73.
18. Tumbarello M, Rabagliati R, Donati K, Bertagnolio S, Tamburrini E, Tacconelli E, et al. Older HIV-patients in the era of highly active antiretroviral therapy: changing of a scenario. *AIDS* 2003;17:128-31.
19. Ferro S, Salit I. HIV infection in patients over 55 years of age. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:348-55.
20. Skiest D, Rubinstein E, Carley N, Gioiella L, Lyons R. The importance of comorbidity in HIV-infected patients over 55: A retrospective case-control study. *Am J Med* 1996;101:605-11.
21. Segura F, Antón E, Font B, Sala M, Cervantes M. Primary human immunodeficiency virus infection misdiagnosed as mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:478-9.
22. Siegel K, Schrimshaw EW, Dean L. Symptom interpretation: implications for delay in HIV testing and care among HIV-infected late middle-aged and older adults. *AIDS Care* 1999;11:525-35.
23. Porter K, Wall P, Evans B. Factors associated with lack of awareness of HIV infection before diagnosis of AIDS. *BMJ* 1993;307:20-3.
24. Schable B, Chu S, Díaz T. Characteristics of women 50 years of age or older with heterosexually acquired AIDS. *Am J Public Health* 1996;86:1616-8.
25. Gaeta T, LaPolla C, Meléndez E. AIDS in the elderly: New York City vital statistics. *J Emerg Med* 1996;14:19-23.
26. Goodkin K, Wilkie F, Concha M, Hinkin C, Symes S, Baldewicz T, et al. Aging and neuro-AIDS conditions and the changing spectrum of HIV-1-associated morbidity and mortality. *J Clin Epidemiol* 2001;54 (Suppl 1): 35-43.
27. Kaufmann G, Bloch M, Finlayson R, Zaunders J, Smith D, Cooper D. The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:359-67.
28. Goetz M, Boscardin J, Wiley D, Alkasspoole S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1576-9.
29. Grimes R, Otiniano M, Rodríguez-Barradas M, Lai D. Clinical Experience with Human Immunodeficiency Virus-Infected Older Patients in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34:1530-3.
30. Wellons M, Sanders L, Edwards L, Bartlett J, Heald A, Schmader K. HIV Infection: Treatment Outcomes in Older and Younger Adults. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:603-7.
31. Knobel H, Guelar A, Valdecillo G, Carmona A, González A, López-Colomes JL, et al. Response to highly antiretroviral therapy in HIV-infected patients aged 60 years or older after 24 months follow-up. *AIDS* 2001;15:1591-3.
32. Woolery W. Occult HIV infection: diagnosis and treatment of older patients. *Geriatrics* 1997;52:51-61.
33. Shah S, McGowan J, Smith C, Blum S, Klein R. Comorbid conditions, treatment, and health maintenance in older persons with human immunodeficiency virus infection in New York City. *Clin Infect Dis* 2002;35:1238-43.
34. Adeyemi D, Badri S, Max B, Chinomona N, Barker D. HIV infection in older patients. *Clin Infect Dis* 2003;36:1347.
35. Perez J, Moore R. Greater effect of highly active antiretroviral therapy on survival in people aged ≥ 50 years compared with younger people in an urban observational cohort. *Clin Infect Dis* 2003;36:212-8.