

Efecto del tratamiento antirretroviral de gran actividad sobre la forma de presentación del sida definido por episodios clínicos

Javier Fernández-Rivera, Juan Macías, José Ángel García-García, Antonio Javier Ramos, Manuel Leal^a y Juan Antonio Pineda

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Valme. ^aGrupo para el Estudio de la Hepatitis Viral y Sida. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.



FUNDAMENTO: El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha modificado notablemente la frecuencia de infecciones oportunistas y la mortalidad de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, por lo que podría haber cambiado la forma de presentación del sida definido por episodios clínicos. El objetivo de este trabajo fue analizar si se han producido cambios en la forma de presentación del sida clínico en nuestra área después del uso generalizado del TARGA.

PACIENTES Y MÉTODO: Se realizó un análisis de la forma de presentación del sida en 190 pacientes, seguidos prospectivamente, que desarrollaron esta enfermedad entre abril de 1989 y diciembre de 2000, comparando las enfermedades con las que se presentaron en los casos ocurridos antes de final de diciembre de 1996 y a partir de enero de 1997.

RESULTADOS: La leishmaniasis visceral fue el primer episodio diagnóstico de sida en 18 pacientes (14,2%) en el primer período y en dos (3,1%) en el segundo ($p = 0,01$). Su frecuencia fue menor tanto en los pacientes seguidos en una unidad especializada como en los no seguidos previamente. La tuberculosis fue el primer diagnóstico en 63 pacientes (50%) en el primer período y en 26 (40,6%) en el segundo ($p = 0,22$). No hubo diferencias en la frecuencia del resto de las enfermedades diagnósticas de sida en uno y otro período.

CONCLUSIONES: Tras la introducción del TARGA, la forma de presentación del sida en nuestra área sólo se ha modificado por una reducción en la frecuencia de leishmaniasis visceral como primer episodio diagnóstico. La tuberculosis continúa siendo la forma más común de inicio clínico del sida.

Palabras clave: Sida. Leishmaniasis visceral. Infecciones oportunistas.

Effect of highly active antiretroviral therapy on the clinical onset of AIDS defined by clinical episodes

BACKGROUND: The frequency of opportunistic infections and the mortality of HIV-infected patients have changed notably since the widespread use of highly active antiretroviral therapy. Accordingly, the spectrum of first AIDS-defining conditions may have changed too. The aim of the present study was to analyze whether there have been changes in the clinical presentation of AIDS after the extensive use of highly active antiretroviral therapy.

PATIENTS AND METHOD: We performed an analysis of the presentation forms of AIDS in 190 patients –with a prospective follow-up– who developed this disease between April 1989 and December 2000. We compared the first AIDS-defining conditions occurring until December 1996 with those occurring after January 1997.

RESULTS: Visceral leishmaniasis was the first AIDS-defining condition in 18 patients (14.2%) during the first period, whereas it was the AIDS-onset disease in two cases (3.1%) during the second period ($P = 0.01$). Tuberculosis was the first diagnosis in 63 patients (50%) in the first period and in 26 cases (40.6%) in the second period ($P = 0.22$). The frequency of other first AIDS-defining disorders remained unchanged along the whole study time.

CONCLUSIONS: With regard to the clinical onset of AIDS, there has been a significant reduction in the frequency of visceral leishmaniasis as the first AIDS-defining disorder after the introduction of highly active antiretroviral therapy. Tuberculosis continues to be the more frequent clinical debut condition of AIDS.

Key words: AIDS. Visceral leishmaniasis. Opportunistic infections.

Desde que se generalizó el uso del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) a partir de 1997, la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado, observándose una disminución en la incidencia de infecciones oportunistas y una reducción de la mortalidad de los enfermos portadores de esta enfermedad^{1,2}. Por otro lado, también se ha observado en pacientes en tratamiento con TARGA la aparición de episodios oportunistas, como las infecciones herpéticas o enfermedades por micobacterias, típicamente relacionadas con el inicio de la reconstitución inmune³. No se ha constatado ningún efecto del TARGA sobre la incidencia de otras enfermedades oportunistas como el linfoma no hodgkiniano⁴. Por otra parte, el descenso en la incidencia de enfermedades transmisibles como la tuberculosis activa^{5,6} o la leishmaniasis visceral⁷ puede haber producido una disminución del número de pacientes que actúan como reservorio de estos procesos, por lo que enfermos infectados por el VIH sin tratamiento podrían resultar expuestos con menos frecuencia a estos patógenos. Ello podría disminuir también la incidencia de estas enfermedades en pacientes que no han iniciado tratamiento antirretroviral. Por todo ello, como consecuencia de la utilización del TARGA, la presentación del sida clínico puede haberse modificado, tanto en los enfermos que reciben TARGA previamente como en los que no lo hacen.

El objetivo de este trabajo fue analizar si ha habido cambios en la forma de presentación del sida definido por episodios clínicos a partir de 1997, momento en el que el TARGA se empieza a usar de forma extensiva en pacientes infectados por el VIH de nuestra área.

Pacientes y método

Pacientes y seguimiento

Desde abril de 1989 a diciembre de 2000 un total de 535 pacientes con infección por el VIH fueron incluidos en una cohorte abierta seguida en nuestras unidades. A todos los pacientes se les realizaron revisiones periódicas cada 12 semanas, que incluyeron una evaluación clínica, junto con la obtención de muestras biológicas. Los pacientes fueron incluidos en la cohorte cuando se les prescribió tratamiento antirretroviral. Se realizó un análisis de los 190 pacientes

Correspondencia: Dr. J.A. Pineda.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Valme.
Ctra. de Cádiz, s/n. 41014 Sevilla.
Correo electrónico: japineda@nacom.es

Recibido el 2-8-2001; aceptado para su publicación el 20-2-2002.

TABLA 1

Características de la población estudiada en el momento del diagnóstico de sida

| | Grupo I (antes de 1997; n = 126) | Grupo II (1997 y después; n = 64) | p |
|----------------------------------|--|---|------|
| Edad, mediana (extremos) | 38 (25-66) | 37 (23-69) | 0,23 |
| Células CD4+, mediana (extremos) | 83 (0-915) | 116 (0-761) | 0,49 |
| Varones, n (%) | 106 (84,1) | 52 (81,2) | 0,76 |
| Grupo de riesgo | | | |
| UDVP, n (%) | 76 (60,3) | 35 (54,6) | 0,55 |
| No UDVP, n (%) | 50 (39,7) | 29 (45,4) | |

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

TABLA 2

Frecuencia del primer episodio definitorio de sida entre los grupos analizados

| Episodio | Grupo 1 [n (%)] | Grupo 2 [n (%)] | p |
|--|-----------------|-----------------|------|
| Tuberculosis | 63 (50) | 26 (40,6) | 0,22 |
| Candidiasis esofágica | 29 (23) | 14 (21,8) | 0,85 |
| Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> | 21 (16,6) | 8 (12,5) | 0,45 |
| Leishmaniasis visceral | 18 (14,2) | 2 (3,1) | 0,01 |
| Neumonía bacteriana recurrente | 7 (5,5) | 6 (9,3) | 0,32 |
| Sarcoma de Kaposi | 8 (6,3) | 3 (4,6) | 0,64 |
| Enfermedad por CMV | 5 (3,9) | 2 (3,1) | 0,77 |
| Linfoma | 4 (3,17) | 2 (3,1) | 0,98 |
| Toxoplasmosis | 4 (3,1) | 3 (4,6) | 0,60 |
| Otros | 16 (12,6) | 9 (14) | 0,59 |
| Episodio único | 91 (72,3) | 53 (82,8) | 0,10 |

CMV: citomegalovirus.

que durante este período presentaron algún episodio clínico definitorio de sida. Los enfermos se han dividido en dos grupos: en el grupo I se han incluido aquellos pacientes que desarrollaron sida antes de final de diciembre de 1996, y en el grupo II, a los pacientes que lo hicieron a partir de enero de 1997.

Criterios diagnósticos e intervención terapéutica

Se consideraron episodios clínicos definitorios de sida todos los incluidos en la categoría C de la clasificación de los Centers for Disease Control (CDC) de 1993⁸, además de leishmaniasis visceral, por su frecuencia y peculiar comportamiento como infección oportunista en nuestro medio^{7,9,10}. El diagnóstico de estos eventos se realizó según criterios internacionalmente aceptados⁸. Las indicaciones para la administración de antirretrovirales se modificaron de acuerdo con los resultados de ensayos clínicos, opinión de paneles de expertos y según la disponibilidad de nuevos agentes en los últimos años. El uso de inhibidores de la proteasa fue ampliamente introducido en la cohorte desde enero de 1997. A partir de entonces, todos los pacientes atendidos en nuestras unidades recibieron TARGA (una combinación de dos fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y, al menos, un inhibidor de la proteasa). A partir de 1999 se usaron combinaciones de TARGA que incluían inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. Desde el principio se realizó profilaxis primaria con cotrimoxazol en todos los pacientes con menos de 200 células CD4+ × 10⁶/l. A partir de 1992 se hizo profilaxis con isoniazida (300 mg/día durante 9-12 meses) en pacientes con intradermorreacción de Mantoux positiva y, a criterio del clínico, en los que presentaban anergia. La cifra de células CD4+ se determinó en cada revisión por técnicas convencionales de citometría de flujo. El ARN del VIH-1 fue medido en muestras de plasma mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR; test de monitorización del VIH, Sistema Roche, Hoffman-La Roche, Basel, Suiza) o bien mediante NASBA (Nuclisens, Oregon-Teknika, Boxtel, Holanda).

Análisis estadístico

Se ha usado el paquete SPSS para el análisis estadístico, aplicando la prueba de la χ^2 para la comparación de los porcentajes de tuberculosis, leishmaniasis, sexo y grupos de riesgo en ambos grupos. La prueba exacta de Fisher se ha utilizado para com-

par la frecuencia del resto de los episodios oportunistas. La comparación de cifras de células CD4+ y edad entre los dos grupos se ha llevado a cabo mediante la prueba U de Mann-Whitney. Se consideran significativos valores de p inferiores a 0,05.

Resultados*Características de la población estudiada*

De los 190 pacientes analizados, 126 (66,3%) se han incluido en el grupo I y 64 (33,7%) en el grupo II. Ambos grupos fueron similares en cuanto a sus características epidemiológicas y al nivel de inmunodepresión que presentaban en el momento del diagnóstico de sida (tabla 1).

Episodios diagnósticos de sida

Los 126 pacientes pertenecientes al grupo I presentaron un total de 175 episodios clínicos, pues el sida se inició en 35 casos con más de una enfermedad oportunista simultáneamente. Los 64 pacientes del grupo II sumaron 75 episodios

clínicos, con 11 enfermos con más de un episodio en el momento del diagnóstico. Entre los dos grupos sólo se han encontrado diferencias significativas en la frecuencia de leishmaniasis visceral (tabla 2), que ha sido la enfermedad de inicio en 18 pacientes (14,2%) antes de enero de 1997, observándose en sólo 2 casos (3,1%) (p < 0,01) en el segundo período. No hubo cambios significativos en la frecuencia del resto de enfermedades oportunistas.

Doce (9,5%) de los 126 pacientes del grupo I fallecieron durante el primer episodio clínico, mientras que en el segundo período murieron 10 (15,6%) de los 64 pacientes (p = 0,3).

Episodios diagnósticos de sida en pacientes con y sin seguimiento previo

Entre los enfermos que habían estado en seguimiento previo y, por tanto, con tratamiento antirretroviral y recibiendo consejo y profilaxis de enfermedades oportunistas, y los enfermos que ingresaron en la cohorte después de haber presentado el sida, sólo hubo diferencias significativas en la frecuencia de neumonía por *Pneumocystis carinii* como enfermedad de comienzo del sida clínico (tabla 3).

Durante el segundo período, 27 pacientes que estaban en seguimiento presentaron algún episodio definitorio de sida. El recuento medio (DE) de células CD4+ en estos pacientes en el momento del inicio de sida fue de 217 (186). Sólo en 6 pacientes (22,2%) dicha cifra había aumentado por encima del 50% respecto a la basal en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH. Cuatro pacientes (14,8%) habían conseguido una carga viral plasmática indetectable cuando comenzó el sida. Trece pacientes (48,1%) referían un cumplimiento por encima del 95% del tratamiento prescrito.

El descenso en la frecuencia de leishmaniasis visceral a partir de 1997 se observó tanto en pacientes seguidos antes del inicio del sida como en los no seguidos previamente. Entre los pacientes seguidos aparecieron 7 casos (16,6%) antes

TABLA 3

Frecuencia del primer episodio definitorio de sida entre los enfermos previamente seguidos y los que ingresaron en la cohorte ya con sida

| Episodio | No seguidos (n = 121) | Seguidos (n = 69) | p |
|--|--------------------------|----------------------|-------|
| Tuberculosis | 62 (51,2) | 27 (39,1) | 0,10 |
| Candidiasis esofágica | 25 (20,6) | 18 (26) | 0,39 |
| Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> | 25 (20,6) | 4 (5,7) | 0,006 |
| Leishmaniasis visceral | 13 (10,7) | 7 (10,1) | 0,89 |
| Neumonía bacteriana recurrente | 10 (8,2) | 3 (4,3) | 0,30 |
| Sarcoma de Kaposi | 7 (5,78) | 4 (5,8) | 0,99 |
| Enfermedad por CMV | 5 (4,1) | 2 (2,9) | 0,66 |
| Linfoma | 3 (2,4) | 3 (4,3) | 0,48 |
| Toxoplasmosis | 4 (3,3) | 3 (5,8) | 0,71 |
| Otros | 15 (12,3) | 12 (17,3) | 0,62 |
| Episodio único | 91 (75,2) | 53 (76,8) | 0,8 |

CMV: citomegalovirus.

de 1997 y ninguno (0%) después de esta fecha ($p = 0,02$). Entre los pacientes no seguidos se encontraron 11 casos (13%) en el primer período y sólo 2 (5,4%) en el segundo ($p = 0,20$).

Entre los pacientes seguidos, en 9 de los 34 (26,47%) que hicieron inmunoprofilaxis correcta con isoniacida se desarrolló tuberculosis. Esta proporción fue significativamente menor que el 51,2% ($p = 0,01$) de pacientes que en el grupo no seguido presentaron tuberculosis.

Discusión

Los resultados de este trabajo demuestran que la forma de presentación del sida definido por episodios clínicos en nuestra área prácticamente no se ha modificado desde la generalización del uso del TARGA, salvo por una reducción en la frecuencia de leishmaniasis visceral como primer episodio diagnóstico de sida. Esta mínima variación en la forma de presentación del sida clínico se debe probablemente a que, aunque el porcentaje de pacientes con infección por el VIH que desarrollan sida es menor desde el uso generalizado del TARGA, el reparto porcentual de las distintas entidades permanece similar, debido a que el impacto específico que el TARGA pudiera tener sobre entidades concretas no es suficientemente importante como para cambiar esta distribución de forma notable. El hecho de que los pacientes que desarrollan sida en la época actual lo hagan con un recuento de células CD4+ parecido al de los que lo presentaban antes de 1997 implica que estos enfermos estarían predispuestos a desarrollar los mismos procesos oportunistas.

La frecuencia de pacientes en los que la primera forma de presentación del sida es un episodio de kala-azar sí ha disminuido, tanto en los seguidos en una unidad especializada como en los no seguidos. Los motivos de este hecho pueden ser varios. Por una parte, la reconstitución inmunitaria que produce el TARGA comporta un descenso en la incidencia de leishmaniasis visceral, dado que esta enfermedad afecta sobre todo a la población más inmunocomprometida^{10,11}. Sin embargo, esto no explicaría la disminución en la frecuencia de leishmaniasis visceral en pacientes no seguidos que, aunque no llegó a alcanzar significación estadística, sí fue notable. Para explicar este hallazgo se podría argumentar, por una parte, que el descenso del número de pacientes con leishmaniasis visceral ha conducido a una disminución del número de reservorios humanos de esta enfermedad, que puede comportarse como una antroponosis¹² con transmisión a partir de reservorios animales y de humanos infectados, lo que provocaría menor posibilidad de exposición. Por otra parte, en la última década

se ha producido un fuerte descenso del número de usuarios de drogas por vía parenteral, habiéndose cambiado esta ruta por la respiratoria¹³. Dado que *Leishmania infantum* puede transmitirse también entre usuarios de drogas por vía parenteral a través de jeringuillas compartidas^{14,15}, la anterior circunstancia puede haber contribuido a que disminuya el número de pacientes infectados por este parásito. Todo ello explicaría el descenso en la frecuencia de leishmaniasis visceral como episodio de inicio del sida clínico en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo y, quizá en parte, en los que ya lo recibían.

La frecuencia de tuberculosis como primer episodio definitorio de sida continúa siendo similar, pese a que el número de reservorios potencialmente infectantes podría también haber disminuido al decrecer su incidencia global¹⁶. A diferencia de *L. infantum*, el número de reservorios para *Mycobacterium tuberculosis* es probablemente mayor e incluye a grupos de población diferentes de los pacientes con infección por el VIH, lo que haría que el efecto del TARGA sobre la población reservorio de este patógeno fuera menos ostensible. Incluso en el grupo seguido, la frecuencia de tuberculosis es aún considerable. En los que hicieron inmunoprofilaxis correcta con isoniacida, el porcentaje de casos de tuberculosis fue significativamente menor que en los pacientes no seguidos, lo cual es lógico, dada la eficacia probada de esta medida de profilaxis¹⁶. Por ello es necesario insistir en la necesidad de desarrollar programas de quimioprofilaxis de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH en los que se asegure la adherencia de los pacientes, pues la frecuencia de esta enfermedad sigue siendo apreciable.

Como ya era conocido¹⁷, la frecuencia de neumonía por *P. carinii* en los pacientes previamente seguidos es más baja que en los no seguidos, como consecuencia de la realización de profilaxis frente a dicho patógeno. No observamos diferencias en la frecuencia de toxoplasmosis cerebral entre el grupo seguido y el no seguido, lo que probablemente se debe a que esta enfermedad rara vez es el primer diagnóstico de sida.

La incidencia de linfomas parece haberse modificado poco tras la introducción del TARGA. Nosotros no hemos observado ningún cambio en su frecuencia como primer episodio diagnóstico de sida, pero el número de casos registrados en nuestra cohorte era de cualquier modo muy bajo. En definitiva, salvo en la frecuencia de leishmaniasis visceral, el espectro de enfermedades con que se inicia el sida sigue siendo similar tras la introducción del TARGA. No obstante, son necesarias revaluaciones periódicas, ya que otros procesos, como ciertas neoplasias, podrían

aumentar en el futuro su frecuencia si se mantiene la disminución en la incidencia de infecciones oportunistas conseguida por este tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
2. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998;352:1725-30.
3. Connick E, Lederman MM, Kotzin BL, Spritzler J, Kuritkes DR, St Clair M, et al. Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virologic response. *J Infect Dis* 2000;181:358-63.
4. Scadden DT. Immune reconstitution in AIDS: oncologic implications and hematologic implications. *Curr Opin Oncol* 1999;11:503-7.
5. Castilla J, Guerra I, Cañón J, Noguera I, Parras F. Descenso de la incidencia de tuberculosis siguiendo la introducción de los nuevos tratamientos frente al VIH. *Rev Clin Esp* 1999;199:186-7.
6. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederic T, Bertolli J, Lindegren JL, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of high active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl 1):5-14.
7. De la Rosa R, Pineda JA, Delgado J, Macías J, Morillas F, Martín-Sánchez J, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on the outcome of subclinical visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:633-5.
8. CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescent and adults. *MMWR* 1992;41:1-19.
9. Gradoni L, Scalone A, Gramiccia M, Troiani M. Epidemiological surveillance of leishmaniasis in HIV-1 infected individuals in Italy. *AIDS* 1996;10:785-91.
10. Pineda JA, Gallardo JA, Macías J, Delgado J, Regordán C, Morillas F, et al. Prevalence of and factors associated with visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type 1 infected patients in Southern Spain. *J Clin Microbiol* 1998;36:2419-22.
11. De la Rosa R, Pineda JA, Delgado J, Macías J, Morillas F, Mira JA, et al. Incidence of and risk factors for symptomatic visceral leishmaniasis among human immunodeficiency virus type 1-infected patients from Spain in the era of the highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 2002;40:762-7.
12. Molina R, Loshe JM, Pulido F, Laguna F, López-Vélez R, Alvar J. Infection of sand flies by humans coinfecting with *Leishmania infantum* and human immunodeficiency virus. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:51-3.
13. Torres-Tortosa M, Ruiz MR, Fernández-Eliás M, Pérez-Pérez C, Fernández-Conejero E, Ugarte I, et al. Cambios en la vía de administración de la heroína y frecuencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1995;104:249-52.
14. Amela C, López-Gay D, Alberdi JC, Castilla J. Injecting drug use as risk factor for visceral leishmaniasis in AIDS patients. *Eur J Epidemiol* 1996;12:91-6.
15. Pineda JA, Macías J, Morillas F, Fernández-Ochoa J, Cara J, De la Rosa R, et al. Evidence of an increased risk for *Leishmania infantum* infection among HIV-seronegative intravenous drug users from southern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:354-7.
16. Gourevitch MN, Hartel D, Selwyn PA, Schoenbaum EE, Klein RS. Effectiveness of isoniazid chemoprophylaxis for HIV-infected drugs users at high risk for active tuberculosis. *AIDS* 1999;22:2069-74.
17. Delgado J, Pineda JA, Gallardo J, Leal M, Macías J, Sánchez-Quijano A, et al. Influencia de la actuación médica sobre la forma de presentación del sida definido por episodios clínicos. *Med Clin (Barc)* 1998;110:125-7.