

DESARROLLO DE NEOPLASIAS E INFECCIONES DEFINITORIAS DE SIDA DESPUES DE INICIAR LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA

EDUARDO WARLEY^{1, 2}, NATALIA TAMAYO ANTABAK¹, JAVIER DESSE¹, ADRIANA DE LUCA¹, FERNANDO WARLEY¹, GUILLERMO FERNANDEZ GALIMBERTI¹, GRACIELA D'AGOSTINO², LUIS QUINTAS², EDGARDO SZYLD³

¹Unidad de Infectología, Hospital Dr. Diego Paroissien, ²Consultorio de Infectología, Hospital de Morón, ³FUNDASAMIN (Fundación para la Salud Materno Infantil), Buenos Aires

Resumen Con el objetivo de evaluar la incidencia de neoplasias e infecciones definitorias de Sida (NIDS) y los posibles factores asociados a su desarrollo luego de iniciada la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART) analizamos las historias clínicas de los pacientes que iniciaron tratamiento entre julio 2003 y octubre 2007. Todos recibieron profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol y azitromicina según la recomendación actual. Evaluamos el desarrollo de NIDS en los 6 meses posteriores al inicio de la terapia y su asociación con variables clínicas y epidemiológicas. Analizamos 235 historias clínicas: 118 mujeres (50.2%) y 117 hombres (49.8%). Observamos 11 casos de NIDS: 3 formas pulmonares y 3 ganglionares de tuberculosis, 3 meningitis por *Cryptococcus neoformans*, 1 chagoma cerebral y 1 linfoma no Hodgkin. Presentar recuento de células CD4 menor a 100 o 150 células/ml se asoció con riesgo de desarrollar NIDS. La media de células CD4 fue 73 en los pacientes que desarrollaron NIDS y 143 en los que no la desarrollaron. No hubo asociación con las otras variables analizadas. En pacientes con CD4 menor a 150 células/ml observamos un caso de chagoma cerebral entre 4 con serología reactiva para Chagas, y ninguno de toxoplasmosis cerebral entre 46 con serología reactiva para toxoplasmosis. Concluimos que la tasa de incidencia de NIDS fue del 4.7%, siendo tuberculosis en primer lugar y criptococosis en segundo las enfermedades más frecuentemente observadas. Presentar bajo recuento de células CD4 se asoció de manera significativa al desarrollo de NIDS. Debería reevaluarse el rol de la quimioprofilaxis.

Palabras clave: HIV/Sida, neoplasias e infecciones definitorias de sida, terapia antirretroviral de alta eficacia

Abstract *Development of AIDS-related malignancies and infections after starting HAART.* In order to evaluate the incidence rate and possible risk factors associated with AIDS-related malignancies and infections (ARMI) we performed data analysis of clinical charts of HIV patients in two hospital cohorts, that started high activity antiretroviral therapy (HAART) between July 2003 and October 2007. Trimethoprim-sulfamethoxazole and azitromycin prophylaxis was provided according to current guidelines. We evaluated development of ARMI six months after-starting HAART and its association with clinical and epidemiological variables. Of 235 patients analyzed –118 women (50.2%) and 117 men (49.8%)– 11 presented ARMI: 3 pulmonary TB and 3 lymph nodes TB cases, 3 cases with meningeal *Cryptococcus*, one Chagas' disease presenting brain mass and one with non-Hodgkin lymphoma. ARMI incidence: 4.7%. A CD4 cell count < 100/150 was associated with risk of developing ARMI. The mean CD4 cell count was 73 in patients who developed ARMI and 143 in those who did not. No association was found with the other analyzed variables. In the CD4 cell count < 150 group one out of 4 patients with reactive serology presented Chagas's disease causing brain mass; none of the 46 patients with reactive serology presented toxoplasmosis encephalitis. The incidence rate of ARMI was 4.7%. TB in first place and cryptococcosis in second were the AIDS events more frequently observed. A low CD4 cell count was the only observed risk factor statistically associated with development of ARMI. The role of prophylaxis in this population should be re-evaluated.

Key words: HIV/AIDS, AIDS-related malignancies and infections, high activity antiretroviral therapy

El desarrollo de neoplasias e infecciones definitorias de Sida (NIDS) posteriores al inicio de terapia antirre-

troviral de alta eficacia (HAART) es un tema de gran preocupación, especialmente en relación al llamado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRS).

El SIRS es un cuadro clínico que se presenta luego del inicio de la terapia antirretroviral resultando en complicaciones clínicas debido a reacciones inflamatorias patológicas. Ocurre como producto de la reconstitución de la inmunidad antígeno específica mediada por linfocitos T¹.

Recibido: 4-VI-2009

Aceptado: 26-VIII-2009

Dirección postal: Dr. Eduardo Warley, Laprida 1005, 1714 Ituzaingó, Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4585-5383

e-mail: eduardwarley@yahoo.com.ar

Se estima que entre el 10 y el 25% de los pacientes que inician HAART presentan SIRS, siendo el compromiso dermatológico el más frecuentemente informado. *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* complex, *Criptococcus neoformans* y Citomegalovirus son los agentes más comúnmente asociados a NIDS en la bibliografía²⁻⁵.

Se asocian a un riesgo incrementado de desarrollar los SIRS descritos, un bajo recuento de CD4 basal, presentar excelente respuesta virológica a la terapia antirretroviral y el rápido inicio de antirretrovirales luego de una infección oportunista¹⁻⁵. No encontramos información bibliográfica disponible al respecto en nuestro país.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la incidencia de NIDS y los posibles factores asociados al desarrollo de las mismas posterior al inicio de HAART.

Materiales y métodos

Se efectuó el análisis retrospectivo de las historias clínicas de las cohortes de seguimiento de pacientes infectados por HIV mayores de 18 años de los hospitales municipal de Morón y Dr. Diego Paroissien de Isidro Casanova⁶, ambos en la región oeste del conurbano bonaerense, que iniciaron HAART entre julio 2003 y octubre 2007. Fueron incluidos los pacientes que iniciaron terapia por primera vez y todos aquellos con experiencia previa en terapia antirretroviral que reiniciaron la misma luego de al menos 6 meses de suspensión.

Se excluyeron del estudio las mujeres embarazadas que iniciaron terapia como profilaxis de la transmisión perinatal y los pacientes que cursaban un cuadro de NIDS al momento de inicio del tratamiento antirretroviral. Se consideró como recibiendo terapia para profilaxis de la transmisión perinatal a aquellos casos en los que el médico tratante suspendió la terapia al momento del parto o en la evaluación dentro de las 6 semanas posteriores al mismo.

Todos los pacientes con recuento de CD4 menor a 200 células/ml recibieron profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol un comprimido de 160 mg/800mg tres veces por semana, y aquellos con CD4 menor a 50 células recibieron además azitromicina 1250 mg por semana.

Como variable dependiente se definió haber padecido o no una neoplasia o infección definitiva de sida dentro de los 6 meses posteriores al inicio de la terapia. Definitivos de sida se consideraron aquellos cuadros incluidos en la categoría clínica C de acuerdo al criterio del sistema revisado de clasificación de infección por HIV de los centros de control de enfermedades (CDC) de EE.UU. del año 1993⁷. Como variables independientes se utilizaron recuento de células CD4, de linfocitos totales y valor de carga viral al inicio de la terapia, presentar CD4 menor de 100 células/ml, CD4 menor de 150 células/ml o carga viral mayor a 100 000 copias/ml, sexo, haber presentado NIDS previamente, haber recibido terapia antirretroviral por primera vez, recibir esquema que incluya un inhibidor de la proteasa, serología previa al inicio de la terapia para hepatitis C, Chagas, toxoplasmosis y resultado de PPD.

Los estudios serológicos se realizaron en el laboratorio central de cada hospital. Las muestras para CD4 y carga viral fueron extraídas en los hospitales y trasladadas a un laboratorio de referencia ubicado en el Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Morón, Provincia de Buenos Aires, de acuerdo a lo indicado por el Programa Nacional de SIDA de la Argentina.

Los estudios de células CD4 se realizaron con técnica de citometría de flujo y la carga viral se determinó por técnica de b-DNA (*Chiron 2.0*)

Los datos fueron ingresados a una base de datos diseñada para este estudio y analizados con el programa *Statistix* (versión 7.0). Se efectuó distribución de frecuencias de las variables categóricas. Analizamos las tabulaciones cruzadas de dichas variables con prueba de chi-cuadrado o exacta de Fisher. Se utilizó *Odds Ratio* con un intervalo de confianza (IC) del 95% para comparación de las mismas. Las variables continuas se expresan de acuerdo al valor de la medias y su diferencia con un IC del 95%. El test de Student se utilizó para comparar las mismas.

Se consideraron como estadísticamente significativos valores de $p \leq 0.05$.

La realización del estudio fue aprobada por los comités de ética de ambos centros.

Resultados

Analizamos las historias clínicas de 235 pacientes: 118 mujeres (50.2%) y 117 hombres (49.8%). Observamos presencia de neoplasias o infecciones definitivas de sida previas en 81 pacientes (35.1%). El esquema antirretroviral incluía un no nucleósido en 191 casos (81.6%) y un inhibidor de la proteasa en 44 (18.4%).

De la población estudiada, en 219 (93.2%) pacientes existía información sobre el valor de células CD4 basal. El valor fue menor a 50 células/ml en 49 (22.4%) pacientes, entre 50 y 99 en 37 (16.9%), entre 100 y 149 en 38 (17.4%), entre 150 y 199 en 29 (13.2%) y ≥ 200 en 66 (30.1%).

Se presentaron 11 casos de NIDS en la población estudiada, siendo la incidencia de 4.7%. Los casos correspondieron a tuberculosis en 6 pacientes (3 formas pulmonares y 3 ganglionares), meningitis por *Criptococcus neoformans* en 3 casos, chagoma cerebral en 1 caso y linfoma no Hodgkin en un caso.

El rango de valores de células CD4 entre los pacientes que presentaron NIDS fue entre 2 y 220 células/ml. Observamos 10 casos (8.1%) de NIDS entre 124 pacientes con recuento de células CD4 por debajo de 150 células/ml y 8 (9.3%) entre 86 pacientes (incluidos en la población anterior de 124 pacientes) con CD4 menor a 100 células/ml.

La media de CD4 entre los pacientes que desarrollaron NIDS fue de 73 células/ml y de 143 entre aquellos que no la desarrollaron.

En las Tablas 1 y 2 mostramos el análisis estadístico de las variables estudiadas.

Observamos un caso de chagoma cerebral entre 4 pacientes con serología reactiva para Chagas y CD4 menor a 150 células/ml y ningún caso de toxoplasmosis cerebral entre 46 con serología reactiva para toxoplasmosis y CD4 menor a 150 células/ml. Dado que el valor de PPD sólo estaba disponible en 22 pacientes, dicha variable no se incluyó en el análisis.

Tabla 1.- Análisis estadístico de posibles factores asociados con el desarrollo de neoplasias e infecciones definitorias de sida (variables categóricas)

Variables	Pacientes	Desarrollo de NIDS en presencia de la variable	Desarrollo de NIDS en ausencia de la variable	ND	Odds Ratio		p
	n/%	n/%	n/%		OR	IC 95%	
CD4 menor a 150 cel/ml	124/52.7	10/8.1%	1/1.1%	16	8.1	1.1- 64	0.01
CD4 menor a 100 cel/ml	86/36.6	8/ 9.3%	3/2.3%	16	4.4	1.1-17	0.01
Carga viral > 100 000 copias/ml	67/28.5	5 /7.5%	4/ 3%	34	2.6	0.7-10	0.14
Estadio clínico C	107/45.5	7/ 6.5%	4/ 3.4%	9	1.1	0.5-7.0	0.26
Sin antecedente de terapia ARV	75/31.9	4 /5.3%	7/4.5%	4	1.1	0.3-4.2	0.7
Régimen ARV que incluye un IP	44/18.4	2 /4.2%	9 /4.7%	0	0.9	0.2-4.6	0.9
Enfermedades oportunistas previas	81/35.1	5 /6.2%	5 /3.3%	4	1.9	0.5-6.7	0.3
Serología HCV	82/39	5 /6.1%	5 /3.9%	35	1.5	0.4-5.6	0.4
Sexo masculino	117/49.8	8 /6.8%	3 /2.5%	0	2.8	0.7-10	0,1

NIDS: neoplasias e infecciones definitorias de sida. ND: casos con dato no disponible. ARV: antirretroviral. IP: Inhibidor de proteasa. HCV: Virus de hepatitis C. OR: Odds Ratio

TABLA 2.- Análisis estadístico de posibles factores asociados con el desarrollo de neoplasias e infecciones definitorias de sida (variables continuas)

Variables	Pacientes* n/%	NIDS: sí Media	NIDS: no Media	Diferencia de medias		
				Valor de p	Dif. entre medias	IC 95%
CD4 (cel/ml)	219/93.2	73	143	0.02	70	10, 130
Carga viral (copias/ml)	201/85.5	184 639	113 183	0.15	-71455	-169559, 26648
Recuento de Linfocitos	175/74.5	1067	1450	0.10	382	-83.909, 849.79
Edad	233/99.1	32	35	0.25	3	-2.2085, 8.2544

*Pacientes con información de esa variable
NIDS: neoplasias e infecciones definitorias de sida.

Discusión

De manera similar a lo notificado por otros centros de países en vías de desarrollo, tuberculosis en primer lu-

gar y criptococosis en segundo fueron las NIDS observadas con mayor frecuencia en nuestro estudio. La tasa de incidencia del 4.7% coincide con la informada por la literatura en centros similares^{2-5, 8-10}.

Un bajo recuento de células CD4 se asoció de manera estadísticamente significativa al desarrollo de NIDS en nuestra población. No observamos asociación estadísticamente significativa con las otras variables estudiadas.

A pesar del elevado número de pacientes con serología reactiva para toxoplasmosis y bajo recuento de células CD4, no observamos ningún caso de toxoplasmosis cerebral pudiendo atribuirse este hecho a la efectividad de la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol. La posible eficacia de la quimioprofilaxis en pacientes con bajo recuento de células CD4 que inician terapia antirretroviral es un tema de interés. A pesar de ser promovida por la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Americana del Torax, la profilaxis primaria con isoniazida para tuberculosis es poco utilizada en nuestro medio¹¹⁻¹³. La baja frecuencia de notificación de los resultados de la prueba tuberculínica (PPD) a pesar de estar incluida su realización dentro de los estándares de cuidado de pacientes infectados por HIV es probablemente indicativa del escaso interés por la posibilidad del diagnóstico de tuberculosis latente en estas poblaciones. Por otro lado, se ha notificado recientemente la efectividad de la profilaxis primaria con fluconazol en la prevención de la criptococosis meníngea¹⁴. El caso de chagoma cerebral observado reafirma la necesidad de vigilar el desarrollo de enfermedades endémicas a cada región. Si bien no existe consenso al respecto, para algunos expertos la presencia de serología reactiva para Chagas es indicativa de inicio de profilaxis con beznidazol en los pacientes con CD4 menor de 200 células/ml^{13, 15}.

Concluimos que la tasa de incidencia de desarrollo de neoplasias e infecciones definitorias de sida fue de 4.7%, siendo tuberculosis en primer lugar y criptococosis en segundo las más frecuentemente observados. Un bajo recuento de células CD4 fue el único factor asociado de manera estadísticamente significativa a su desarrollo. Dado la eficacia de la quimioprofilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol observada, creemos que debería redefinirse la utilización de quimioprofilaxis en otras enfermedades, especialmente la de la isoniazida para la tuberculosis, previo al inicio de la terapia antirretroviral en aquellos pacientes que la inician con bajo recuento de células CD4.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido realizado con el apoyo del Fogarty International AIDS Training and Research Program. (Grant # 5D43 TW0010137-09).

Conflictos de intereses: No existen

Bibliografía

1. Bonham S, Meya D, Bohjanen P, Boulware D. Biomarkers of HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. *Biomark Med* 2008; 2: 349-61.
2. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005; 19: 399-406.
3. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 418-27.
4. Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 53-8.
5. French MA. HIV/AIDS: Immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 101-7.
6. Warley E, Tamayo Antabak, N, Desse J, y otros. Características de la infección por HIV/sida según sexo en una región del Gran Buenos Aires. Periodos 1998-2002/ 2003-2005 *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69: 305-10.
7. Centers for Disease Control 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41: 1-19.
8. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999; 282: 2220-6.
9. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 252-5.
10. Jenny-Avital ER, Abadi M: Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 128-33
11. Controlling Tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2005; 54 (RR-12): 1-81.
12. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. Controlling Tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1169-1227.
13. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America *MMWR* 2009; 58, No. RR-4.
14. Parkes-Ratanshi R, Kamali A, Eakeham K, et al. Successful primary prevention of cryptococcal disease using fluconazole prophylaxis in HIV-infected Ugandan adults. Sixteenth Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Montreal. 2009. Abstract 32.
15. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación Argentina. Manual para la atención del paciente infectado con *Tripanosoma cruzi*. 2005. 11-13. En: <http://www.msaludjujuy.gov.ar/cargapag/actualizar/epidemiologia/Chagas/Normas%20Atenci%C3%B3n%20Chagas.pdf>; consultado el 17/04/2009.