

FACTORES ASOCIADOS AL ESTADIO CLÍNICO AVANZADO EN EL INICIO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

EDUARDO WARLEY^{1,2}, GUILLERMO FERNÁNDEZ GALIMBERTI¹, MARÍA INÉS VIENI¹, SILVINA TAVELLA¹, MÓNICA SALAS¹, JAVIER DESSE¹, GRACIELA D'AGOSTINO², EDGARDO SZYLD³

¹Hospital Dr. Diego Paroissien, Isidro Casanova, Buenos Aires, ²Hospital Ostaciana de Lavignole, Morón, Buenos Aires, ³FUNDASAMIN (Fundación para la Salud Materno Infantil), Buenos Aires

Resumen A fin de evaluar la frecuencia y posibles factores asociados a la presencia de estadio clínico avanzado al inicio de terapia antirretroviral (ECAITA), efectuamos un análisis retrospectivo de datos de dos cohortes prospectivas de pacientes infectados por HIV que iniciaron terapia antirretroviral (sin tratamiento anterior) entre 2005 y 2009. Se analizaron las historias clínicas de 264 pacientes, 123 mujeres (46.6%) y 141 hombres (53.4%). La mediana de edad fue de 37.7 años. Observamos ECAITA en 132 casos (50%), de los cuales 102 (77.2%) se asociaron a diagnóstico tardío de infección por HIV y 30 (22.8%) a pacientes con diagnóstico previo no retenidos en el cuidado clínico de la salud. La mediana de células CD4 fue 120/ml y de carga viral 58 038 copias/ml. El recuento de células CD4 era inferior a 200 cel/ml en 174 pacientes (71.3%). Los hombres presentaron ECAITA con mayor frecuencia que las mujeres (59.8% vs. 40.2%), en quienes el diagnóstico se realizó durante el control de un embarazo en el 25.2% de los casos. Consumo elevado de alcohol (p 0.006), ser soltero (p 0.04) y nivel de educación menor al secundario completo (p 0.008) se asociaron a ECAITA en el análisis bivariado. Ser de sexo masculino (p 0.003) fue el único factor asociado tanto en el análisis bivariado como en el multivariado. Nuestros datos refuerzan la necesidad de expandir el testeo para HIV y deberían impulsar a definir acciones programáticas que promuevan el ingreso precoz al cuidado de la infección por HIV

Palabras clave: HIV/sida, terapia antirretroviral, estadio clínico avanzado

Abstract *Factors associated to late clinical stage at the initiation of antiretroviral therapy.* In order to evaluate the frequency of a late clinical stage in HIV infected patients at onset of antiretroviral therapy (LART) and to identify possible associated factors, we performed a retrospective analysis of data reported in two prospective cohorts of HIV infected patients who started antiretroviral therapy for the first time between 2005 and 2009. Medical records of 265 patients –123 women (46.6%) and 141 men, median age 37.7 years old– were analyzed. LART was observed in 132 cases (50%), out of them 102 (77.2%) were associated to late diagnosis of HIV infection and 30 (22.8%) to patients that had not been retained in HIV care. The median of CD4 was 120 cells/ml and that of viral load 58 038 copies/ml. CD4 cells count was below 200 cells/ml in 174 patients (71.3%). There was a higher incidence of LART in men than in women (59.8% and 42.2% respectively). Diagnosis in women took place during pregnancy control in 25.2% of the cases. High alcohol consumption (p 0.006), single hood (p 0.04) and level of education lower than secondary (p 0.008) were associated to LART at bivariate analysis. Male sex (p 0.003) was the only associated factor both in bivariate and multivariate analysis. Our data reinforce the need of expanding HIV testing and should assist programs to define actions promoting early entry in HIV care.

Key words: HIV/AIDS, antiretroviral therapy, late clinical stage

Al momento actual resulta evidente que un inicio temprano de la terapia antirretroviral (TARV) es importante para el logro de los objetivos de dicha terapia.

De acuerdo a los datos notificados por distintos estudios, el inicio tardío de la TARV se asocia con aumento de la frecuencia de desarrollo de eventos oportunistas asociados o no asociados al sida, lo que se vincula con mayores tasas de morbilidad y de mortalidad. Algunos

estudios asocian también un bajo nivel de células CD4 al inicio de la terapia con una mayor frecuencia de desarrollo de daño cognitivo¹⁻⁵.

Las distintas organizaciones relacionadas con la epidemia del HIV/sida recomiendan un comienzo cada vez más temprano de la TARV de modo que, de acuerdo a ellas, solo a un limitado número de pacientes no deberíamos recomendarle el inicio de esa terapia⁶⁻⁸.

Sin embargo, los informes epidemiológicos de los distintos programas indican que el inicio de la terapia se produce con recuentos de células CD4 a niveles más bajos de lo esperable, y muchas veces en etapas avanzadas y sintomáticas en la mayoría de los países, siendo más

Recibido: 23-II-2012

Aceptado: 18-VII-2012

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

e-mail: eduwarley@yahoo.com.ar

significativo en aquellos con menores ingresos y nivel de desarrollo^{9, 10}.

El tratamiento como prevención se propone además como estrategia para el control de la epidemia. Sin embargo, ello ha sido puesto en duda en EE.UU., en gran medida por la proporción de pacientes que luego del diagnóstico de infección por HIV no son retenidos en cuidado dentro del sistema de salud^{11, 12}.

En la Argentina, el Estado asegura la provisión gratuita de estudios diagnósticos y terapia antirretroviral para todas las personas infectadas por HIV¹³.

La región del conurbano bonaerense alberga alrededor de la mitad de los pacientes infectados por HIV/sida en la Argentina. Elevados niveles de desempleo y pobreza caracterizan a la región y a los pacientes infectados por HIV que reciben atención en sus centros de salud^{14, 15}.

El objetivo del presente estudio es evaluar la frecuencia y los posibles factores asociados a la presencia de estado clínico avanzado al inicio de la terapia antirretroviral (ECAITA) en pacientes infectados por HIV que inician terapia en dos centros de la región oeste del conurbano bonaerense.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de los datos obtenidos en las cohortes de pacientes infectados por HIV que iniciaron terapia antirretroviral sin haber tenido ningún tipo de experiencia previa en las mismas, en los consultorios de infectología de los hospitales Dr Diego Paroissien de Isidro Casanova y Ostaciana de Lavignole de Morón, ambos en la región oeste del conurbano bonaerense, entre enero de 2005 y diciembre de 2009.

Se evaluó la frecuencia de presencia de eventos clínicos definitorios de categoría clínica B o C, de acuerdo a los criterios de clasificación clínica e inmunológica de los centros de control de enfermedades (CDC) de EE.UU.¹⁶ al momento de inicio de la terapia en esas poblaciones, y su posible asociación con una serie de variables socio-demográficas y epidemiológicas. Se evaluaron los niveles de recuento de células CD4 y de carga viral al momento de inicio de la terapia y, para los casos en los que se observó ECAITA, si los mismos se vinculaban a un diagnóstico reciente de infección por HIV o con falta de retención en el cuidado de la salud luego del diagnóstico de la misma.

Los estudios de células CD4 se realizaron con la técnica de citometría de flujo. La carga viral se determinó por la técnica de b-ADN.

Los datos fueron ingresados a una base diseñada para este estudio y analizados con el programa *Statistix* (versión 7.0).

Se efectuó distribución de frecuencias de las variables categóricas y estadística descriptiva de las continuas. Para el análisis estadístico se consideró como variables dependientes el haber presentado algún evento definitorio de categorías clínicas B o C de acuerdo con los criterios de los CDC de EE.UU. y como independientes sexo, edad mayor a 45 años, consumo de alcohol, ser soltero/a, nivel de escolaridad menor al secundario completo, estar desempleado, consumir drogas ilícitas, uso de drogas intravenosas, como modo primario de adquisición del HIV. En el caso de las mujeres también estar embarazadas.

Se consideró ser soltero/a a aquellas personas que refirieron no convivir con una pareja estable, y consumir alcohol cuando informaron un consumo promedio de al menos 3 vasos de vino (450 ml) o su equivalente por día. Se consideró como que poseían empleo a aquellas personas que informaron tener un empleo fijo aunque el mismo no estuviera legalmente registrado. Las personas con empleos transitorios se consideraron desempleadas.

Las tabulaciones cruzadas de las variables categóricas se analizaron 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 asociadas de manera estadísticamente significativa en el análisis bivariado fueron incorporadas a un modelo de regresión logística para su análisis multivariado.

Se consideraron como estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$.

La realización del estudio fue aprobada por el comité de ética y evaluación de estudios clínicos del Hospital Dr. Diego Paroissien.

Resultados

Se muestran en la Tabla 1. Analizamos las historias clínicas de 264 pacientes correspondiendo a 123 mujeres (46.6%) y 141 hombres (53.4%). La mediana de edad fue de 37.7 años.

Observamos 132 casos de ECAITA (50%), de los cuales 102 (77.2%) fueron diagnósticos recientes y 30 (22.8%), pacientes con diagnóstico previo no retenidos en el cuidado clínico de la salud.

La mediana de recuento de células CD4 fue de 120 células/ml y la de carga viral de 58 038 copias/ml. El recuento de células CD4 previo al inicio de la terapia estaba disponible en 244 pacientes y fue inferior a 200 células/ml en el 71.3% (174) de los mismos.

El modo primario de adquisición de HIV fue heterosexual en 75% de los casos, uso de drogas intravenosas en 17.4% y homo o bisexualidad en 7.6%.

Los hombres (59.3%) presentaron ECAITA de manera más frecuente que las mujeres (40.2%). En las mujeres el diagnóstico de infección por HIV se realizó dentro del control de un embarazo en el 25.2% de los casos.

Las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa con presentar ECAITA luego del análisis bivariado fueron: ser de sexo masculino ($p 0.003$), elevado consumo de alcohol ($p 0.006$), ser soltero/a ($p 0.004$) y no haber alcanzado el nivel secundario de educación ($p 0.008$). Luego de ajustar en el modelo de regresión logística la única variable que se observó como estadísticamente asociada a ECAITA fue ser de sexo masculino ($p 0.003$).

Discusión

Los datos notificados en la población estudiada deberían ser debidamente analizados por todos los sectores involucrados con el control de la epidemia por HIV/sida en la

TABLA 1.— Análisis estadístico de posibles factores asociados al estadio clínico avanzado en el momento de inicio de la terapia antirretroviral (ECAITA)

Variables	Total	ECAITA	NO ECAITA	DP		Análisis bivariado		Análisis multivariado	
	N	(n = 132) N	(n = 132) N	N	%	OR	IC 95%	OR	IC95%
Sexo									
Masculino/ Femenino	140/124	71/61	53/79	0	0	1.7	1.1-2.8	1.7	1.1-2.7
Edad									
≥45/18-44	58/206	26/106	32/100	0	0	0.7	0.4-1.3	NA	NA
Consumo de alcohol									
Sí/No	64/191	42/83	22/108	9	3.1	2.4	1.3-4.4	0.9	0.8-1.1
Ser soltero									
Sí/No	147/102	83/44	64/58	15	5.7	1.7	1.1-2.8	0.99	0.9-1.1
Nivel escolar inferior al secundario									
Sí/No	154/85	87/32	67/53	35	9.5	2.1	1.2-3.6	1.0	0.9-1.05
Desempleado									
Sí/No	155/94	82/47	73/47	15	5.7	1.1	0.61.8	NA	NA
Uso de drogas ilícitas									
Sí/No	77/179	34/97	43/82	8	3.0	0.6	0.3-1.2	NA	NA
Modo primario de transmisión del HIV									
UDI/sexual	46/210	21/111	25/99	8	3.0	0.7	0.4-1.4	NA	NA
Embarazo en mujeres									
Sí/No	29/85	4/44	25/41	10	8.0	0.2	0.02-0.5	NA	NA

ECAITA: estadio clínico avanzado al inicio de la terapia antirretroviral. DP: datos perdidos. N: número. %: porcentaje. OR: odds ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. UDI: uso de drogas intravenosas.

Argentina. La mitad de los pacientes inician la terapia en etapas avanzadas con presencia de síntomas asociados al HIV y más del 70% con niveles de células CD4 menores a 200 células por ml. Datos similares fueron informados por otros centros del conurbano bonaerense y países no desarrollados^{17, 18}. De acuerdo a la información disponible, especialmente a partir de los análisis de distintas cohortes¹⁻⁵, la situación planteada tendría un importante impacto negativo respecto del riesgo de enfermar y morir en la población estudiada.

De los pacientes que presentaron ECAITA, el 70% correspondió a diagnóstico tardío de infección por HIV y el 30% a personas infectadas no retenidas en cuidado luego del diagnóstico de infección. Podemos hipotetizar, que estos son aspectos sustantivos que pueden explicar los factores por los cuales, a pesar de disponer de estudios de diagnóstico y medicación antirretroviral de manera libre y gratuita, la epidemia se mantenga estable en la Argentina.

Los factores estadísticamente asociados con presentar ECAITA en el análisis bivariado fueron descriptos por otros autores como relacionados con una menor adherencia al cuidado clínico¹⁸. Ser de sexo masculino fue el único factor asociado, tanto en el análisis bivariado como en el multivariado. Una significativa mayor proporción de varones que de mujeres ya fue descripta en la región,

tanto en lo relacionado con la frecuencia de diagnóstico tardío de infección por HIV como con el desarrollo de eventos oportunistas^{13, 19, 20}. El impacto de las políticas de realizar test de HIV como parte del control del embarazo explicaría solo en parte la diferencia observada entre sexos, y ese impacto positivo por otro lado parece no extenderse a sus parejas. Los estudios efectuados para evaluar las diferencias entre sexos se han focalizado en el análisis de aspectos relacionados con la vulnerabilidad femenina²¹⁻²³. Deberían realizarse otros estudios para determinar los posibles factores sociales y culturales que explican el menor acceso de los hombres a la TARV y al cuidado clínico en la región.

Concluimos que una elevada proporción de personas infectadas con HIV inician tardíamente el tratamiento, presentando bajos niveles de células CD4 y ECAITA al inicio de la TARV. Ser de sexo masculino fue el único factor asociado a ECAITA tanto en el análisis bivariado como en el multivariado en la población estudiada.

Promover el diagnóstico temprano de infección por HIV y el inicio de la TARV de acuerdo con los parámetros indicados por las guías, debe estar dentro de las prioridades para los programas de control del HIV/sida.

Creemos que son necesarias nuevas políticas que permitan incrementar la tasa de realización de estudios

para el diagnóstico temprano de infección por HIV en la población, así como para retener en cuidado clínico a las personas con diagnóstico de la misma. Dichas políticas deben definir estrategias específicas que promuevan el acceso de los hombres al cuidado médico y a la terapia antirretroviral.

Agradecimientos: Este estudio recibió financiamiento parcial del Fogarty Internacional Center (FIC/NIH (Grant # 5D43 TW001037-09).

Conflictos de interés: No existen.

Bibliografía

- Emery S, Neuhaus JA, Philios AN, et al. [Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group]. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008; 197: 1133-44.
- Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. (When to Start Consortium). Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373: 1352-63.
- Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360: 1815-26.
- Funk M, Fusco J, Cole S, et al. HAART initiation and clinical outcomes: insights from the CASCADE cohort of HIV-1 seroconverters on "when to start". XVIII International AIDS Conference, Vienna, July 18-23, 2010. Abstract THLB201.
- HIV-Casual collaboration. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries. An observational study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 509-15.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1-166. En: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Consultado: 21/09/ 2011.
- Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society. USA panel. *JAMA* 2010; 304: 321-33.
- Sociedad Argentina de Infectología. Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral 2010. En: <http://www.sadi.org.ar/recomendaciones.html>. Consultado: 21/09/2011.
- The Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Study Group. Cohort profile: Antiretroviral therapy en lower income countries. *International Journal of Epidemiology* 2005;34: 979-86.
- Zala C, Rustad C, Chan K, et al. Determinants of treatment access in a population-based cohort of HIV-positive men and women living in Argentina. *Medscape J Med* 2008; 10: 78.
- Gardner E, Mc Lees M, Steiner J, Del Río C, Burman W. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 793-800.
- Lange JMA. "Test and Treat": is it enough? *Clin Infect Dis* 2011; 52: 801-02.
- Boletín sobre el VIH/sida en la Argentina. Año XIII. Noviembre 2010. N° 27 En: <http://www.msal.gov.ar/sida/pdf/boletines-inves-publi/boletin-12-10.pdf>; <http://www.msal.gov.ar/sida/pdf/boletines-inves-publi/boletin-12-10.pdf>. Consultado 30/10/2010.
- Instituto nacional de estadísticas y censo de la República Argentina, Censo 2010. En: <http://www.censo2010.indec.gov.ar/>. Consultado: 21/9/2011.
- Warley E; Shield D; Salas M, et al. Adherencia a las terapias antirretrovirales en una población de bajos recursos económicos de la región suburbana de Buenos Aires. *Rev Panam Infectol* 2008; 10: 43-7.
- Centers for Disease Control. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41: 1-19.
- Beltrán M, Gil R, Nasiff V, Sanga N, Loza S. Treinta meses de seguimiento prospectivo del tratamiento antirretroviral combinado en una cohorte hospitalaria de pacientes infectados por el HIV-1 de San isidro, Buenos Aires, Argentina. *Actualizaciones en SIDA* 2006; 14: 42-6.
- Kigozi, I, Dobkin, L, Martin, J, et al. Late-disease stage at presentation to an HIV clinic in the era of free antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 280-9.
- Warley, E, Tamayo Antabak N, Desse J, et al. Características de la infección por HIV/sida según sexo en una región del Gran Buenos Aires. Períodos 1998-2002/2003-2005. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 305-10.
- Warley, E, Tamayo Antabak N, Desse J, et al. Desarrollo de neoplasias e infecciones definitivas de SIDA después de iniciar la terapia antirretroviral de alta eficacia. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 49-52.
- Dunkle K, Jewkes R, Brown H, Gray G, McIntyre J, Harlow S. Gender-based violence, relationship power, and risk of HIV infection in women attending antenatal Clinics in South Africa. *Lancet* 2004; 363: 1415-21.
- Xu F, Kilmarx P, Supawitkul S, et al. HIV-1 seroprevalence, risk factors, and preventive behaviors among women in Northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 353-9.
- Quinn T, Overbaugh J. HIV/AIDS in women: an expanding epidemic. *Science* 2005; 308: 1582-3.

*No es el más fuerte ni el más rápido el que sobrevive,
es sólo aquel que puede adaptarse al cambio.*

Charles Darwin (1809-1882)