

Progresión a SIDA y factores pronósticos en seropositivos al VIH-1. Provincia de Matanzas. 1986/2003

Revista Médica Electrónica 2007;29 (6)

CENTRO PROVINCIAL DE HIGIENE Y EPIDEMIOLOGÍA MATANZAS

Progresión a SIDA y factores pronósticos en seropositivos al VIH-1. Provincia de Matanzas. 1986–2003.

Progression to AIDS and prognosis facts in HIV-1 seropositive patients. Province of Matanzas. 1986-2003

AUTORES

Dr. Jesús García Soto. (1)

E. mail: jesusgarcia.mtz@infomed.sld.cu

Dra. Jacqueline Busto Hidalgo. (2)

Dra. Ada Prior García. (3)

Dr. Ariel Delgado Ramos. (4)

(1) Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Higiene y Epidemiología.

(2) Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

(3) Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Higiene y Epidemiología. Profesora Asistente.

(4) Especialista de II Grado en Bioestadística. Máster en Informática en Salud. Profesor Asistente.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo para investigar la relación entre la progresión a SIDA y algunas variables sociodemográficas y médico-terapéuticas seleccionadas, así como obtener los factores pronósticos de progresión clínica en seropositivos de la provincia Matanzas. La muestra estuvo constituida por 134 seropositivos atendidos en el Sanatorio "Ismael Triana" desde el 1ro. de enero de 1986 hasta el 31 de diciembre del 2003. El modelo de Kaplan Meier fue utilizado en el análisis de supervivencia y se obtuvieron las funciones de tiempo de progresión a SIDA, calculado en una mediana de 109 meses y de supervivencia global (130 meses), así como las curvas de sobrevivida para las variables seleccionadas en el estudio. Durante el seguimiento 46 seropositivos progresaron a SIDA, para una incidencia acumulada de 35.65 %, 31 pacientes fallecieron por SIDA (23.1 %). El análisis multivariado por el modelo de riesgos proporcionales de Cox demostró peor pronóstico de progresión a SIDA debido al abuso de alcohol (RR = 2.816; 1.438-5.5159), anemia (RR = 2.027; 1.002-4.101), no uso de terapia antirretroviral (RR = 3.732; 1.882-7.398) y conteo medio anual de CD4 entre 201 y 350 células por milímetro cúbico de sangre (RR = 4.705; 2.218-9.983). Los resultados de esta investigación serán útiles para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes, ya que identifica los factores que propician un progreso más rápido de la enfermedad.

DeCS:

SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/complicaciones
SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/mortalidad
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA
ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO
SEROPOSITIVIDAD PARA VIH
CALIDAD DE VIDA
PRONÓSTICO
HUMANO
ADULTO

INTRODUCCIÓN

Desde que se hizo consciente su presencia en el mundo en que vivimos, el SIDA ha venido mutilando a la humanidad. Muchas son las personas que han padecido en carne propia sus efectos devastadores, se estima que hasta diciembre del 2003 un total de 60 millones de personas se han infectado, de éstas un 33 % ya no vive, ni puede narrar su trágica historia. El SIDA se ha convertido en una de las mayores pandemias que ha azotado al género humano. No existe un sistema, ningún nivel dentro del orden social, político, económico y religioso que no haya sido tocado tangencialmente por este flagelo.

Según estimados recientes del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH-SIDA (ONUSIDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante el año 2003 se reportaron en el mundo 5 millones de nuevas infecciones por el VIH, de ellas 700 000 notificaciones fueron en menores de 15 años; hasta diciembre 31 de ese mismo año vivían 40 millones de personas con VIH-SIDA a escala global. A su vez el SIDA causó en ese año 3 millones de defunciones, incluidos 500 000 menores de 15 años. Este síndrome constituye la primera causa de muerte en África y la cuarta a escala global. (1)

Desde 1986, año en que se notificó el primer caso de infección por el VIH en el país hasta el 31 de diciembre del 2003, se han notificado en Cuba un total de 5257 seropositivos, de ellos han progresado a SIDA 2330 casos, hasta esa fecha en el país existían un total de 4071 personas viviendo con VIH-SIDA; de ellos 2868 seropositivos no enfermos y 1203 enfermos de SIDA, es decir, que la epidemia ha cobrado desde sus inicios un total de 1116 defunciones, pues 70 seropositivos han fallecido por otras causas.

En los dos últimos años en Cuba se han detectado 644 casos en el 2002 y 740 en el 2003. La provincia de mayor incidencia es Ciudad de La Habana, sólo en los años señalados se han notificado 781 seropositivos. (2) La provincia Matanzas ha aportado a la epidemia desde su inicio un total de 165 casos, de ellos viven 115 seropositivos. En los últimos dos años han sido notificados 19 y 17 casos respectivamente. (3)

El período de incubación del SIDA es uno de los objetivos de los Estudios Epidemiológicos de la infección por VIH-1, para comprender la evolución de la epidemia, evaluar los efectos de la introducción de nuevas terapias y estimar la magnitud de la infección. Al revisar la bibliografía internacional este período es variable. Después de la primoinfección pueden existir diferentes patrones de evolución a SIDA. Aproximadamente el 10 % de los pacientes infectados por el VIH-1 progresan a SIDA en los dos o tres primeros años de la infección (progresores rápidos). Entre un 5 % y un 10 % permanecerán asintomáticos a los

10-15 años de la infección, y mantendrán una cifra de linfocitos CD4+ por encima de 500/mm³ (enfermos no progresores a largo plazo). El resto de pacientes desarrollan SIDA a los diez años como promedio. (4) ¿Por qué existen estas diferencias tan llamativas? Justamente esta interrogante nos motivó a realizar este proyecto investigativo. Los factores que influyen en la evolución a SIDA y las causas de por qué unos pacientes (progresores rápidos) evolucionan a SIDA en menos de dos o tres años de la infección, mientras que en otros este proceso dura más de diez años, no se conocen con exactitud. Se han descrito diversos factores que pueden influir en esta evolución. Unos dependen del propio enfermo, como son la variabilidad genotípica y fenotípica de los correceptores de entrada del VIH-1 en la línea monocitaria (CCR5) y linfocitaria T (CXCR4), el grado de respuesta citotóxica y proliferativa de linfocitos CD4+ frente a antígenos del VIH-1 y el grado de activación inmunitaria. Otros factores dependerían del propio virus como se demuestra por la influencia del valor de la carga viral, la presencia de virus defectivos o el fenotipo viral inductor de sincitios en la evolución de la enfermedad. (4)

El conocimiento de estos factores a través de una serie de marcadores virológicos, inmunológicos y clínicos permitirán conocer mejor el pronóstico de un determinado enfermo y los seropositivos no progresores de alta duración constituyen excelentes modelos en el estudio de cuáles son los factores capaces de proporcionar protección al sujeto, lo que abre el camino para develar claves esenciales que permitan comprender la patogenia de la infección y, por lo tanto, para desarrollar nuevas estrategias preventivas y terapéuticas que contribuyan a mejorar la calidad de vida de las personas que viven con VIH-SIDA y aumentar la supervivencia global por dicha enfermedad.

Los resultados de un estudio clínico publicados en "The Lancet" en noviembre de 1998, parecen sugerir la posibilidad de que existan diferencias entre sexos en la relación entre progresión al SIDA y carga viral, en el mismo se obtuvo que las mujeres con un nivel de carga viral dado tenían un riesgo de progresar a SIDA 1,6 veces mayor que los hombres con la misma carga viral (IC 95 %: 1,10 – 2,32), o lo que es lo mismo, que las mujeres con una carga viral de la mitad de la de los hombres progresaban a SIDA con la misma rapidez que éstos. (5) Otra posible variable a considerar es la edad. Puesto que la capacidad del cuerpo para combatir las infecciones y enfermedades disminuye con la edad, sería bueno conocer si el riesgo de avance de la enfermedad y muerte es mayor en la medida en que ésta aumenta. Los primeros estudios realizados con hombres mostraron que, al menos en ausencia de tratamiento, la edad afectaba el ritmo de avance de la enfermedad. (6)

Todo parece indicar que la orientación sexual puede influir en la velocidad de progresión a SIDA, observándose un menor tiempo para enfermar en individuos homo-bisexuales, lo cual ha sido estudiado en cohortes de homosexuales en Amsterdam y en el Tricontinental de seroconvertidores, con un tiempo mediano de incubación de 8.3 y 10.7 años. (7)

Otro factor importante en la progresión de la enfermedad es la cantidad de virus que existe en la sangre, ya que ésta determina la cantidad de células T4 que van a ser destruidas, proceso que puede llevar a la destrucción total del sistema inmune. Esto nos recuerda la importancia de tratar de reducir la cantidad de virus (carga viral) lo más bajo posible y por el mayor período.

El marcador empleado más extensamente para el control de la progresión de la infección por el VIH es el recuento de linfocitos CD4, en general el conteo de CD4 disminuye 85 células por mm³ por año partiendo de un nivel basal medio de 1000

células por mm³. Este recuento se debe realizar una vez al año hasta que el número sea inferior a 500 células por mm³. Posteriormente se realiza cada tres o seis meses para anticiparse a los umbrales de actuación precoz de la terapia retroviral (500–200 células por mm³). (8)

Tras 15 años de estudios clínicos con antirretrovirales efectuados en todos los estadios evolutivos de la infección por el VIH, utilizando los fármacos en monoterapia o en combinaciones de 2, 3 o más fármacos. En el momento actual el TAR con combinaciones de al menos 3 fármacos constituye el tratamiento de elección de la infección por el VIH, ya que retrasa la progresión clínica y aumenta significativamente la supervivencia, hechos comprobados desde el año 1996. (4,9) A diferencia de países desarrollados, en Cuba no se han realizado cohortes de seroconvertidores, por lo que no podemos mencionar el comportamiento de estos indicadores, nuestra provincia tampoco escapa a esta problemática a pesar de que los mismos resultan vitales para la planificación de recursos humanos, materiales y financieros así como en la evaluación del Programa de Prevención y Control del VIH-SIDA. Es de señalar que desde el diagnóstico como seropositivo de cada individuo el estado cubano le garantiza atención médica integral especializada a través del equipo básico de salud, que incluye servicios de estomatología, chequeos periódicos en centros de salud, dieta médica suplementaria, cobertura gratuita con el 100 % de medicamentos, incluidos aquéllos de alto costo a nivel internacional y que contribuyen a potenciar el sistema inmune como el Factor de Transferencia y el Interferón así como antirretrovirales en monoterapia o biterapia desde el inicio de la epidemia hasta el 2001 y con el TARMA a partir de julio del 2001. Condiciones todas que contribuyen a elevar la supervivencia y la calidad de vida de las personas que viven con VIH-SIDA. Todo lo anterior nos motivó a realizar un estudio de cohorte histórico en nuestra provincia con el objetivo de:

- Medir el tiempo de progresión al SIDA en personas infectadas por el VIH-1 en función de las variables sociodemográficas y médico-terapéuticas.
- Identificar los factores pronósticos para la progresión al SIDA.
- Obtener la función de Supervivencia Global en seropositivos al VIH-1 de la provincia.

Esperando contribuir de esta forma a mejorar el estado de salud y la calidad de vida de las personas que viven con VIH-SIDA en nuestro territorio.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo en personas diagnosticadas como seropositivas al VIH-1 en la provincia de Matanzas, desde el 1º de enero de 1986 hasta el 31 de diciembre del 2003. Universo: Toda persona diagnosticada seropositiva al VIH-1 por 2 Test de Elisa reactivo y 1 Western Blot positivo en la provincia Matanzas desde el 1º de enero de 1986 hasta el 31 de diciembre del 2003 (165 seropositivos). Fecha de Origen: Fecha de diagnóstico como seropositivo de cada sujeto del estudio.

Fecha Terminal: Diciembre 31 del 2004.

Criterios de Inclusión: Sujetos mayores de 16 años con diagnóstico de seropositividad al VIH-1 en el período 1986–2003 residentes en la provincia de Matanzas (164 seropositivos).

Criterios de exclusión: Emigrantes (5 seropositivos), traslado a otras provincias (8 seropositivos), reclusos (8 seropositivos), debut clínicos cuando no exista constancia en historia clínica sanatorial de por lo menos una consulta en un período no inferior a un mes (30 días) a partir de la fecha de diagnóstico (9 pacientes).

Muestra: Luego de aplicar los criterios anteriores quedó constituida por 134 seropositivos.

Casos censurados:

-Para el cumplimiento de los objetivos 1 y 2: Seropositivos que no progresaron a SIDA durante el seguimiento.

-Para el cumplimiento del objetivo 3: Pacientes que no fallecieron durante el seguimiento y los fallecidos por otras causas. Para dar salida a los objetivos del estudio se operacionalizaron las siguientes variables:

Variables dependientes:

Se consideraron como variables dependientes:

- Caso SIDA: Toda persona diagnosticada seropositiva al VIH-1 por Test de Elisa reactivo y Western Blot positivo en la provincia de Matanzas desde enero de 1986 hasta diciembre del 2003, que presente una o más de las condiciones indicadoras para la definición de caso SIDA en adultos, según categorías clínicas (CDC de EUA año 1993 Categoría "C")

- Fallecimiento por SIDA: Fallecimiento o no por SIDA de los sujetos del estudio, codificados hasta el primero de enero del 2000 por la IX Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (código 279.5), a partir de esta fecha (código B 20-B 24) de la X (CIE) y para los cuales la defunción se encontró registrada en el Departamento de Estadísticas de la Dirección Provincial de Salud Pública de Matanzas.

Variables independientes:

Se consideraron variables independientes a los factores de riesgo y/ o pronósticos de progresión a SIDA seleccionados:

SOCIODEMOGRÁFICAS

- Edad: En años cumplidos y se operacionaliza:

a) De forma dicotómica, para dar cumplimiento a los objetivos # 1 y # 2, en menor de 30 años y mayor o igual a 30 años. A los efectos del análisis consideramos expuestos a los pacientes de 30 o más años de edad al momento del diagnóstico como seropositivos.

- Sexo: Masculino y Femenino; se consideró expuesto a riesgo al sexo femenino.

- Color de piel: Blanca, negra y mestiza; se consideró expuesto a riesgo a los seropositivos con color de piel negra o mestiza.

- Estado Civil: Unión estable. Se consideraron aquellos individuos casados o con unión consensual estable; y unión inestable, aquellos sujetos solteros, viudos, divorciados o separados, estos últimos se consideraron expuestos a riesgo.

- Escolaridad: Iltrado, Primaria sin terminar, Primaria terminada, Secundaria sin terminar, Secundaria terminada se consideraron expuestos a riesgo. Preuniversitario terminado o sin terminar y Universitario se consideraron no expuestos a riesgo.
- Orientación sexual: Heterosexual y homo-bisexual; se consideraron expuestos a riesgo a los homo-bisexuales
- Prostitución: Sí o No; se consideró expuesto a riesgo a todo seropositivo que haya practicado la prostitución antes de infectarse con el VIH.

MÉDICO-TERAPÉUTICAS

- Infecciones de transmisión sexual posterior a la infección por el VIH: Todos aquellos seropositivos en los que existió constancia en su historia clínica de diagnósticos de Hepatitis B, Herpes simple genital, Condiloma acuminado, Blenorragia, Sífilis, Trichomoniasis o Infección por Clamidias posterior al diagnóstico como seropositivo al VIH se consideraron expuestos a riesgo.
- Abuso de Alcohol: Se consideraron expuestos a riesgo todos los sujetos que cumplieron con los criterios diagnósticos de abuso de alcohol.

Según DSM IV (10) se considera que una persona abusa del alcohol cuando presente:

A- Un patrón desadaptativo de consumo de alcohol que conlleva a un deterioro o malestar clínicamente significativo, expresado por uno o más de los ítems siguientes durante un período de 12 meses:

- Consumo recurrente de alcohol, que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, en la escuela o en la casa.
- Consumo recurrente de alcohol en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso.
- Problemas legales repetidos relacionados con el alcohol.
- Consumo continuado de alcohol a pesar de tener problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia.

B- Los síntomas no han cumplido nunca los criterios para la dependencia de alcohol.

- Categoría clínica en el momento del diagnóstico: Categorías "A" y "B"; se consideraron expuestos a los seropositivos con categoría clínica inicial "B".

Los seropositivos diagnosticados antes de 1993 como grupos 1 y 2 fueron clasificados como estadio "A", y los del grupo 3, estadio "B", para hacerlos comparables con los seropositivos diagnosticados después de esa fecha y clasificados por categorías clínicas, aún sin tener en cuenta el conteo de CD4.

- Anemia: Cifras de hemoglobina menores de 11 gramos por litro en sangre venosa en algún momento después del diagnóstico de infección por el VIH-1 y antes del diagnóstico de SIDA; se consideró expuesto a riesgo al seropositivo que presentó anemia en su evolución.

- Uso de terapia antirretroviral: Sí o No. Los seropositivos que no llevaron ningún tipo de terapia fueron considerados expuestos a riesgo.

- Conteos de linfocitos T-CD4: Se utilizó como valor la media anual de este conteo. Incluimos como variables, conteos medios anuales entre 201 y 350 células por milímetro cúbico de sangre y conteos medios anuales superiores a 350 células por milímetro cúbico de sangre. Se consideraron expuestos a riesgo a seropositivos con conteos medios entre 201 y 350 células por milímetro cúbico de sangre en uno o más años.

No se utilizaron los resultados de la carga viral por no estar disponible esta prueba durante la mayor parte del periodo estudiado.

Variable de medición de resultados:

- Tiempo de progresión a SIDA: Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de infección por VIH-1 y el diagnóstico de SIDA o la "fecha de últimas noticias" como seropositivo asintomático.

- Tiempo de Supervivencia Global: Tiempo en meses desde el diagnóstico de seropositividad al VIH-1 hasta el fallecimiento por SIDA o "fecha de últimas noticias" de los pacientes que sobreviven.

En todas estas variables de resultados consideramos como "fechas de últimas noticias":

Para la progresión a SIDA: Fecha de diagnóstico SIDA para los sujetos que desarrollaron SIDA o de última consulta en el periodo de estudio para los que se mantienen asintomáticos.

Para la Supervivencia Global: Fecha de defunción tomada en el Registro de defunciones de Estadística Provincial para los fallecidos o fecha de última consulta en historia clínica para los no fallecidos.

Recolección de la Información

Los datos de las variables explicativas se recogieron de las encuestas epidemiológicas a casos seropositivos y de las historias clínicas individuales. Para la recolección de los mismos se elaboró una encuesta. Los datos de las variables dependientes se obtuvieron de la base de datos de seguimiento de los casos en el Departamento de Enfermedades Transmisibles del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de Matanzas así como del Registro Automatizado de Defunciones del Departamento de Estadísticas de la Dirección Provincial de Salud Pública. Los datos recogidos de la encuesta fueron introducidos en una computadora personal utilizando paquetes estadísticos adecuados para esos fines (SPSS 10).

Para el cumplimiento del objetivo específico No. 1.

Para calcular el tiempo de progresión a SIDA se utilizaron las curvas de supervivencia acumulada a través del método de Kaplan Meier. La comparación de las diferentes curvas para los subgrupos correspondientes a las variables de exposición se realizó con la prueba de rangos logarítmicos (Log rank). Se consideró estadísticamente significativo el valor del estadístico mayor de 1 y $p < 0.05$.

Para el cumplimiento del objetivo específico No. 2.

Se realizó un análisis univariado para estimar la relación entre la progresión a SIDA y cada una de las variables independientes. Los datos de estas variables fueron cruzados para análisis de riesgo en tablas de contingencia y se calculó para cada una el Riesgo Relativo y sus intervalos de confianza del 95 %, a través de la función de riesgo instantáneo (Hazard) del modelo de Cox. Para la búsqueda de asociación estadística significativa se utilizó el CHI cuadrado, resumen de Mantell y Haenszel (equivalente al CHI cuadrado de Mc Nemar corregido). Se consideró asociación estadística significativa cuando el valor de ($p < 0.05$) y el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % fuera superior a 1. El efecto independiente de las variables seleccionadas en la progresión a SIDA se verificó mediante el modelo de Riesgos Proporcionales de Cox. La modelación se hizo por eliminación secuencial no automática, empezando por las variables que en el análisis univariado y/o en el análisis de Kaplan Meier (estimación de tiempos de progresión a SIDA) presentaron una asociación estadística al nivel de $p < 0.05$. Se realizó la Prueba de Wald al evaluar la importancia de cada variable y la Prueba de la Razón de Máxima Verosimilitud para comparar los modelos y seleccionar el más adecuado. Este análisis se realizó con el Programa SPSS-10 y se utilizaron intervalos de confianza del 95 % con límite inferior y superior desigual a 1 para identificar dichas covariables independientes como Factores Pronósticos.

Para el cumplimiento del objetivo específico No. 3.

Para obtener la función de Supervivencia Global se utilizaron las curvas de supervivencia acumulada a través del método de Kaplan Meier. Las supervivencias antes mencionadas serán expresadas en función de las medianas de los tiempos de supervivencia de las cohortes, teniendo en cuenta que esta medida de tendencia central no se ve afectada por la presencia de valores extremos.

Los resultados de esta investigación se presentan en tablas estadísticas y gráficos de supervivencia confeccionados en los programas de Microsoft Word, Microsoft Excel y SPSS-10.

RESULTADOS

En el estudio se identificaron los 165 pacientes (100 %), que fueron diagnosticados como seropositivos al VIH-1 por prueba de ELISA y confirmatorio con Prueba de Western Blot en la provincia de Matanzas desde el 1ro. de enero de 1986 hasta el 31 de diciembre del 2003.

Un total de 14 pacientes fueron diagnosticados debut clínico, de ellos 9 no cumplieron con los criterios de inclusión en el estudio. También se excluyeron 5 pacientes que emigraron, 8 que se trasladaron de provincia, 8 por encontrarse recluidos y 1 por presentar una edad inferior a 15 años, quedando incluidos en la investigación un total de 134 seropositivos.

En la Tabla 1 se resumen las principales características sociodemográficas de los participantes. Caracterizando los seropositivos desde el punto de vista sociodemográfico, podemos decir que en nuestra provincia predominan los hombres homo-bisexuales, de menos de treinta años, de raza blanca, solteros, de menos de noveno grado de escolaridad, en los que puede ser frecuente la práctica de la prostitución.

Tabla No.1.

Distribución de variables sociodemográficas entre seropositivos al VIH-1 de la provincia Matanzas, Cuba, 1986-2003.

Variables sociodemográficas		Total.	(%)
Edad	≥ 30 años	65	48.5
	< 30 años	69	51.5
Sexo	Femenino	24	17.9
	Masculino	110	82.1
Color de la piel	Negra / Mulata	24	17.9
	Blanca.	110	82.1
Estado civil	Soltero	116	86.6
	Casado / Unión Estable	18	13.4
Escolaridad	≤ 9° Grado	70	52.2
	> 9° Grado	64	47.8
Orientación Sexual	Homo / bisexual	92	68.7
	Heterosexual	42	31.3
Prostitución	Sí	35	26.9
	No	99	73.9

En cuanto a variables médicas de importancia seleccionadas en nuestra investigación, de los 134 pacientes que iniciaron el estudio, 5 fueron clasificados categoría clínica "C" (SIDA), 95 (70.9 %) categoría clínica "A" y 34 (25.4 %) categoría "B". De los 129 clasificados como "A" ó "B" al inicio, 46 progresaron a SIDA, para una incidencia acumulada de 35.65 % y una tasa de incidencia de 7.45 por 1000 meses-persona. El 17.7 % de los seropositivos reunieron criterios establecidos para clasificarlos como que abusaban del alcohol, un total de 36 (27.3 %) presentaron anemia en algún momento de su seguimiento y antes de cambiar a la categoría "C" (SIDA). De los 129 seropositivos con categoría "A" ó "B" al momento del diagnóstico, un total de 48 (37.2 %) tuvieron al menos durante un año conteos medios de CD4 entre 201 y 350 células por milímetro cúbico de sangre y el 48.5 % presentó infecciones de transmisión sexual durante su seguimiento. El uso de terapia antirretroviral se registró en 67 seropositivos (50 %), de ellos 9 (6.7 %) tomaron sólo monoterapia con AZT (Zidovudina) o ddi (Didanosina), 6 (4.5 %) tomaron sólo biterapia, 30 (44.8 %) tomaron sólo TARMA (genéricos de producción nacional) y 22 (32.8 %) tomaron combinaciones de los tratamientos anteriores. Un total de 51 seropositivos (38 %) tomaron terapia antirretroviral al menos 6 meses antes del diagnóstico de SIDA. En la Tabla 2 aparece la proporción de pacientes que desarrollaron SIDA entre los seropositivos al VIH-1 clasificados inicialmente como categorías "A" y "B", el Riesgo Relativo estimado por la función de riesgo instantáneo (Hazard) y los intervalos de confianza de 95 %, según las características seleccionadas. El Riesgo Relativo de desarrollar SIDA fue menor en los seropositivos con una edad igual o superior a los 30 años, en los de piel negra o mestiza al compararlos con los de piel blanca y en los que tenían una escolaridad igual o inferior a noveno grado. En el sexo femenino el Riesgo Relativo de desarrollar SIDA fue 1.5 veces mayor que

entre los hombres; además la incidencia acumulada de SIDA fue más alta en los solteros, en aquellos que practicaron la prostitución, así como en los que tenían antecedentes de Infecciones de transmisión sexual y una orientación homo-bisexual, aunque ninguna de estas características acusó diferencias significativas. En cuanto a variables médico-terapéuticas, el Riesgo Relativo de desarrollar SIDA fue 2.4 veces mayor y estadísticamente significativo ($p < 0.05$) en los seropositivos con anemia.

Los seropositivos que abusaron del alcohol tuvieron una incidencia acumulada de SIDA 2,49 veces mayor al compararlos con su respectivo grupo de referencia, resultando significativa esta diferencia ($p < 0.05$). Por otro lado los que no tomaron terapia antirretroviral tuvieron un riesgo de desarrollar SIDA 3.2 veces mayor que los que tomaron algún tipo de terapia antirretroviral, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Al valorar los indicadores de progresión, la incidencia acumulada de SIDA fue mayor entre los clasificados al inicio en la categoría "B". Éstos tuvieron un riesgo 2.5 veces mayor de desarrollar SIDA que los que fueron clasificados en la categoría "A". Los seropositivos que tuvieron al menos en una ocasión un conteo medio anual de células T CD4 entre 201 y 350 células por milímetro cúbico de sangre tuvieron un riesgo de desarrollar SIDA 3.1 veces mayor que los que no cumplían esta condición (conteos mayores de 350), todos estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

Tabla No2.
Análisis univariado de progresión a SIDA en seropositivos al VIH-1, según variables sociodemográficas y médicas. Provincia Matanzas. Cuba. 1986–2003.

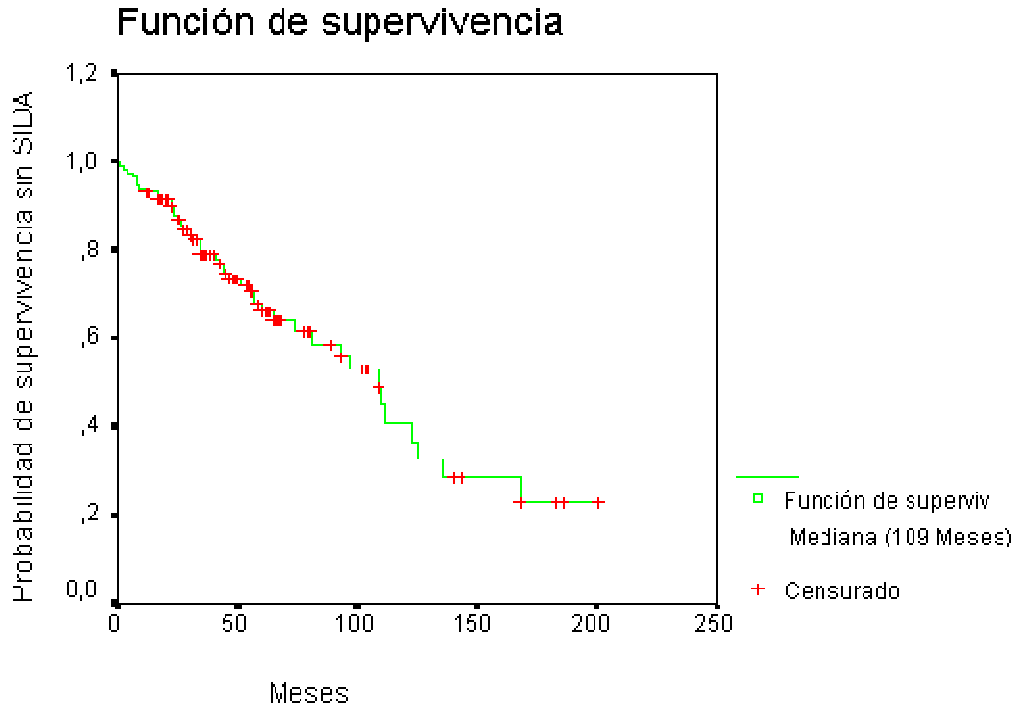
Variables	Total.	SIDA No. (%) ^a	RR b (IC95%)	Valor de P	
Edad	³ 30 años < 30 años	63	21 (33.3)	0.601(0.310 a 1.163)	0.131
		66	25 (37.9)	1.0	
Sexo	Femenino	24	10 (41.7)	1.563 (0.480 a 5.097)	0.459
	Masculino	105	36 (34.3)	1.0	
Color de la piel	Negra / Mulata	23	15 (65.2)	0.648 (0.300 a 1.396)	0.267
	Blanca.	106	31 (29.2)	1.0	
Estado civil	Casado / Unión Estable	16	10 (62.5)	1.422(0.569 a 3.555)	0.451
	Soltero	113	36 (31.9)	1.0	
Escolaridad	£ 9º Grado > 9º Grado	67	26 (38.8)	0.700(0.344 a 1,424)	0.325
		62	20 (32.3)	1.0	
Orientación Sexual	Homo / bisexual	88	29 (33.0)	1.870(0.662 a 5.282)	0.237
	Heterosexual	41	17 (41.5)	1.0	
Categoría clínica Inicial	B A	34	30 (88.2)	2.500(1.074 a 5.820)	0.034

		95	16 (16.8)	c	
				1.0	
ITS	Sí	68	35 (51.5)	1.159(0.528 a 2.543)	0.714
	No	61	11 (18.0)	1.0	
Terapia antirretroviral	No	78	25 (32.0)	3.263(1.502 a 7.090)	0.003
	Sí	51	21 (41.1)	c	
				1.0	
Abuso de alcohol	Sí	23	16 (69.6)	2.497(1.079 a 5.777)	0.033
	No	106	30 (28.3)	c	
				1.0	
Anemia	Sí	36	30 (83.3)	2.427(1.036 a 5.686)	0.041
	No	93	16 (17.2)	c	
				1.0	
Prostitución	Sí	34	10 (29.4)	1.534(0.649 a 3.626)	0.329
	No	95	36 (37.9)	1.0	
Media Anual de Linfocitos CD4 % 201 y 350	Sí	48	33 (68.8)	3.143(1.246 a 7.928)	0.015
	No	81	13 (16.0)	c	
				1.0	

- (a) Número de pacientes que progresaron a SIDA.
(b) Obtenido con el cálculo Hazard del modelo de Cox.
(c) Asociación estadísticamente significativa (ϵ 0.05).

El tiempo de progresión a SIDA fue estimado a través de las curvas de supervivencia acumulada del método de Kaplan Meier en una mediana de 109 meses (IC 95 % = 91; 127). En términos de probabilidad una persona diagnosticada seropositiva al VIH-1 que comparta el perfil de riesgos de los individuos en el estudio, tendrá una probabilidad de un 83 % de mantenerse sin SIDA a los 30 meses. Esta probabilidad disminuirá a 66 % a los 60 meses, llegando a ser de un 22 % a los 168 meses (Gráfico 1) .

Gráfico No. 1.
Función de tiempo de progresión a SIDA.



Fuente: Tabla original de la investigación.

Tabla No. 3.
Función de tiempo de progresión al SIDA según método de Kaplan Meier.

Variables		Eventos	% Censurado	Tiempo mediana de Progreso a SIDA (Meses)	IC (95%)	Log Rank	P
Edad	≥ 30 años	21	66.67	110	85;135	0.95	0.3295
	< 30 años	25	62.12	93	60;126		
Sexo	Femenino	10	58.33	123	48;198	0.03	0.8626
	Masculino	36	65.71	97	64;130		
Color de la piel	Negra	15	34.78	93	51;135	0.34	0.5576
	Mulata	31	70.75	112	93;131		
	Blanca.						
Estado civil	Soltero	36	68.14	97	70;124	1	0.3161
	Casado Unión Estable	10	37.50	123	98;148		

Escolaridad	E 9º Grado	26	61.19	110	87;133		
	> 9º Grado	20	67.74	97	60;134	0.00	0.9439
Orientación sexual	Homo	29	67.05	97	62;132	1.47	0.2246
	bisexual Heterosexual	17	58.54	123	100;146		
Categoría clínica inicial	B	30	11.76	57	45;69	18.96	0.000
	A	16	83.16	161	144;179		
Antecedentes de ITS	Sí	32	50.00	81	41;121	6.01	0.0141
	No	14	78.46	168	107;229		
Terapia antirretroviral	No	25	67.95	81	47;115	3.18	0.0744
	Sí	21	58.82	112	81;143		
Abuso de alcohol	Sí	16	30.43	44	19;69	16.93	0.000
	No	30	71.70	112	83;141		
Anemia	Sí	30	16.67	42	21;63	22.73	0.000
	No	16	82.80	112	102;164		
Prostitución	Sí	10	70.59	93	22;164	0.03	0.8529
	No	36	62.11	110	79;141		
Media Anual de Linfocitos T CD4 %201 y 350 células	Sí	33	31.25	57	22;92	16.34	0.0001
	No	13	83.95	135	112;172		

La mediana del tiempo de progresión a SIDA fue significativamente superior en seropositivos con Categoría inicial "A" (161 meses) al compararlos con seropositivos con Categoría inicial "B" (57 meses). También resultaron significativas las diferencias en los tiempos de progresión a SIDA de los seropositivos que no tenían antecedentes de ITS y los que sí (168 frente a 81), en aquéllos que no abusaban del alcohol (112 meses) frente a 44 meses en los que sí. Los seropositivos que no presentaron anemia progresaron en 112 meses a SIDA, tiempo significativamente superior al de los pacientes con anemia (42 meses). Las diferencias en los tiempos de progreso a SIDA resultaron significativas también en los seropositivos con una media anual de CD4 por debajo de 350 células por mm cúbico de sangre al compararlos con su respectivo grupo de referencia (135 meses frente a 57).

No hubo diferencias significativas al analizar el comportamiento de los tiempos de progreso a SIDA para el resto de las variables de la investigación (Tabla 3). El efecto independiente de variables seleccionadas sobre el tiempo sin SIDA fue evaluado por medio del análisis de Regresión multivariado de Cox. Se incluyeron las variables con $p < 0.05$ en el análisis univariado y/o en las estimaciones de la supervivencia sin SIDA (Test de rangos logarítmicos). Resultaron escogidas las siguientes variables para integrar un modelo:

1. Categoría clínica inicial (B).
2. Infecciones de transmisión sexual (Sí).
3. Abuso de alcohol (Sí).

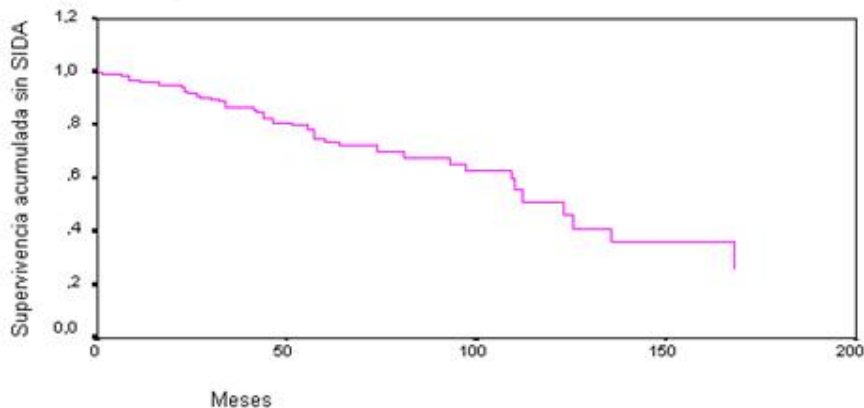
4. Anemia (Sí).
5. Terapia antirretroviral (No).
6. Conteos de CD4 (Media anual % 201 y 350 células x mm³).

Para identificar cuáles de ellas podían considerarse factores pronósticos de progresión a SIDA para el grupo estudiado, se le calculó a cada variable el valor del exponente Bi, sus límites inferiores y superiores (por encima de 1), con un nivel de confianza de un 95 %. Los resultados se muestran en la Tabla 4 y el Gráfico 2 para identificar cuáles de ellas podían considerarse factores pronósticos de progresión a SIDA para el grupo estudiado, se le calculó a cada variable el valor del exponente Bi, sus límites inferiores y superiores (por encima de 1), con un nivel de confianza de un 95 %. Los resultados se muestran en la Tabla 4 y el Gráfico 2 ofrece la supervivencia acumulada para el grupo estudiado en función de los factores pronósticos de progresión a SIDA .

Tabla No.4.
Factores pronósticos según modelo de regresión múltiple de riesgos proporcionales de Cox.

VARIABLES	EXP Bi	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
Abuso de alcohol.	2.816	1.438	5.515	0.003
Anemia.	2.027	1.002	4.101	0.049
No uso de terapia antirretroviral.	3.732	1.882	7.398	0.000
Conteos de CD4 (Media anual % 201 y 350 cel. x mm ³).	4.705	2.218	9.983	0.000

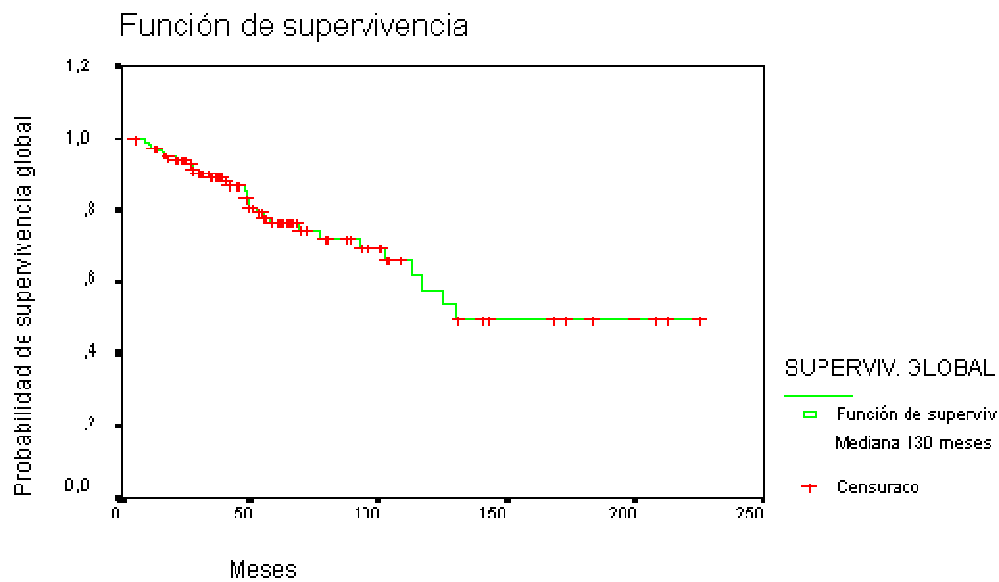
Gráfico No. 2.
Supervivencia acumulada para el grupo estudiado en función de los factores pronósticos de progresión a SIDA.



Fuente: Tabla 4.

Los 134 seropositivos que conformaron la cohorte en el período de estudio tuvieron una probabilidad de supervivencia acumulada global entre 8 y 225 meses, siendo de un 95 % a los 16 meses, 80 % a los 49 meses y 66 % a los 102 meses, con una mediana de 130 meses (IC 95%= 127; 171), presentándose 31 eventos (muertes por SIDA) durante el seguimiento (Gráfico 3) .

Gráfico No. 3.
Función de tiempo de supervivencia global.



Fuente: Tabla original de la investigación.

DISCUSIÓN

La carencia de estudios cubanos de supervivencia y progresión clínica en seropositivos al VIH-1, hace imposible la comparación de los tiempos de supervivencia acumulada en nuestro grupo de estudio con otras poblaciones de nuestro país, por lo que los resultados fueron contrastados con los obtenidos en investigaciones de otros países.

El trabajo se realizó con mayor facilidad debido a que se trata de una cohorte pequeña a pesar de ser una cohorte prevalente, pues en nuestro país hasta diciembre 31 del 2003 se habían diagnosticado un total de 5257 seropositivos, pero el 53.64 % residen en la capital del país, y sólo el 3.1 % de los casos habían sido diagnosticados en nuestra provincia.

Las estimaciones del período de incubación del SIDA de las que se dispone actualmente, están basadas en estudios de seroconvertidores que contrajeron la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) durante los años ochenta. La mediana de tiempo desde la seroconversión hasta el desarrollo de SIDA en estos estudios fue de aproximadamente 10 años, si bien hay una gran variabilidad evolutiva (11-3). Sin embargo, estas estimaciones han dejado de ser aplicables en la era de la TARMA debido al impacto de estos tratamientos en la progresión de la infección. Para evaluar el impacto de las nuevas terapias en el

período de incubación del SIDA, es necesario conocer cuál era la situación previa a su introducción. La evidencia disponible en el momento actual sobre estos cambios en la historia natural de la infección por el VIH-1 es todavía escasa y proviene de estudios internacionales de seroconvertidores europeos, (14,15) sin que existan datos similares en nuestro país, donde el conocimiento sobre el alcance de los cambios en la historia natural del SIDA atribuible a la TARMA es incompleto. Las cohortes de seroconvertidores se caracterizan por seguir a sujetos VIH positivos en los que se puede demostrar la presencia de un test VIH negativo previo y, por tanto, estimar la fecha de infección de estos sujetos. Como apunta tal definición, existen pocos individuos identificados que cumplan los requisitos citados, lo que hace que las cohortes de seroconvertidores sean particularmente difíciles de seleccionar, por lo que consideramos el tiempo de progresión en nuestro estudio (mediana de 109 meses) como bastante cercano a lo que sucede en estudios de seguimiento de la historia natural de la enfermedad. Téngase en cuenta que en cohortes prevalentes no se conoce cuánto tiempo lleva cada individuo en los estadios "A" o "B" antes del diagnóstico como seropositivo y es posible que éste fuera ya tardío en relación con la seroconversión. Francisco de Assis Acurcio, en una investigación realizada en Brasil, estudiando una cohorte prevalente que incluyó 1079 personas de ambos sexos, encontró que la mediana del tiempo de progresión a SIDA en ellos fue de 32.4 meses, (6) muy por debajo de la obtenida en nuestra investigación.

El grupo español GEMES (16) calculó un tiempo mediano de progreso a SIDA de 10 años, con una probabilidad de supervivencia sin SIDA a los 5 años de un 87.33 % de los pacientes. Es de señalar que esta investigación reúne a todos los grupos de seroconvertidores de ese país. Como vemos los resultados de nuestro estudio son de un año menos de supervivencia y de una probabilidad de supervivencia sin SIDA a los 5 años de un 66 %, resultados comparables.

También se conocen estudios de cohortes de homosexuales en Ámsterdam o del Tricontinental de seroconvertidores, donde se señalan tiempos mediana de incubación de 8.3 y 10.7 años, (7) tiempos muy similares al obtenido en nuestra investigación.

Es de señalar que múltiples factores pueden incidir en que los tiempos de progresión al SIDA difieran de una población a otra, por mencionar sólo algunos ejemplos podemos citar la accesibilidad a medidas médico-terapéuticas, diferencias en las prevalencias locales de infecciones oportunistas, las características individuales y la virulencia del VIH.

Los factores que mostraron efecto independiente sobre la progresión a SIDA se irán analizando de forma independiente a continuación. Hubo factores con importancia epidemiológica como la categoría clínica inicial o las ITS, que una vez ajustado el modelo no tuvieron la asociación inicialmente detectada. Al enfocar los factores que tuvieron influencia en la progresión al SIDA en nuestra provincia, este estudio mostró que a pesar de que la curva del tiempo sin SIDA no fue significativamente mayor entre los pacientes que usaron cualquier modalidad de terapia antirretroviral, en el análisis multivariado el riesgo de tener peores resultados (progresión) fue mayor en los que no usaron terapia antirretroviral que en los que sí la usaron, a pesar de que su utilización haya sido tardía al compararla con los criterios actuales para su uso. Resultado que concuerda con la bibliografía internacional sobre el tema. (17)

Desde que comenzó la epidemia han cambiado mucho las indicaciones de la terapia antirretroviral en los pacientes seropositivos sin SIDA. En nuestro país durante los primeros años de la epidemia se utilizó como terapia de elección la monoterapia, fundamentalmente con AZT o ddI, como eran medicamentos importados con un costo bastante elevado, se indicaba a pacientes con sintomatología clínica

avanzada, casi siempre con conteos de CD4 <200 células por milímetro cúbico de sangre. Posteriormente se comenzaron a usar las combinaciones de terapias, sobre todo la biterapia AZT- ddI, pero al igual que la monoterapia estas combinaciones se usaron en pacientes con evidencias de resistencias farmacológicas o con deterioro clínico-inmunológico. La terapia antirretroviral muy activa (TARMA) comienza a aplicarse en el mundo en 1996, y en el año 2001, gracias a esfuerzos de nuestra industria farmacológica, se inició la producción en Cuba de medicamentos antirretrovirales similares genéricos. Desde entonces se utilizan en seropositivos que cumplan con los criterios establecidos por el MINSAP para su uso (18):

1-Haber sido diagnosticado como seropositivo al VIH por el Sistema Nacional de Salud (2 test de ELISA más 1Western Blot positivos).

2-Tener más de 55000 copias de resultado de la carga viral.

3-Tener menos de 350 células CD4 por milímetro cúbico de sangre.

Revisando investigaciones médicas sobre la influencia de la terapia antirretroviral en el progreso a SIDA de pacientes seropositivos encontramos un meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorios controlados que han comparado la triple y la doble terapia, la biterapia y la monoterapia, la monoterapia y el placebo o la ausencia de tratamiento, el estudio incluyó artículos publicados hasta febrero del 2001 en Bases de Datos MEDLINE y EMBASE e incluyó pacientes con edades superiores a 12 años; entre los resultados se citan:

Disminución significativa de la progresión a SIDA en seropositivos que usaron terapia antirretroviral (monoterapia, biterapia o TARMA) al compararlos con aquéllos que usaron un placebo. Este efecto fue más acentuado en pacientes que usaron TARMA, y se asoció a disminución significativa de la carga viral y aumentos significativos de los conteos de CD4 en los pacientes con terapia antirretroviral . (17)

Este resultado concuerda con lo encontrado en nuestro trabajo, aunque en el mismo no se utilizó un placebo debido a que se trata de otro diseño investigativo, sí fue significativamente mayor la progresión a SIDA en seropositivos que no usaron terapia, constituyendo un factor pronóstico de progreso.

Francisco Acurcio (6) señala en su investigación que los seropositivos que no llevaron terapia progresaron a SIDA en menor tiempo, resultando también un factor pronóstico independiente de progreso en esa cohorte.

Otro factor que en la investigación tuvo efecto independiente sobre la progresión a SIDA fue el conteo de CD4. Los seropositivos con medias anuales entre 201 y 350 células por milímetro cúbico tuvieron un riesgo relativo mayor de progresar a SIDA que los seropositivos con conteos superiores. Al igual que ocurre internacionalmente el conteo de CD4 constituye un marcador pronóstico de progreso a SIDA en seropositivos de la provincia.

Los estudios observacionales en pacientes no tratados han puesto de manifiesto la importancia de los linfocitos CD4+ como marcadores pronósticos de progresión a SIDA (8). Por ejemplo, el estudio MACS señala que el riesgo de progresión a SIDA en seropositivos con conteos de CD4 % 201 y 350 células por milímetro cúbico de sangre es del 38.5 % a los 3 años, muy superior al 14.3 % en pacientes con más de 350 células , (9) coincidiendo con los resultados encontrados en nuestro estudio donde a los 36 meses el 37.84 % de los seropositivos con conteos %201 y 350 células por milímetro cúbico habían progresado a SIDA. El recuento de linfocitos CD4 se cita como el criterio más importante para el inicio

del tratamiento antirretroviral. Esta consideración deriva de la evidencia de múltiples cohortes en las que se demuestra que la cifra de linfocitos CD4 es el predictor más importante de progresión clínica, mortalidad y beneficio del TAR . (9) Estudios revisados muestran una clara correlación entre el recuento de linfocitos CD4 al inicio del TARMA y las tasas de progresión a SIDA y fallecimiento (19-24). Algunos han comprobado que simplemente con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 por mm³, el riesgo de desarrollar SIDA es mayor (23,24). El estudio más amplio publicado hasta ahora sobre este asunto es el ART Cohort Collaboration, en el que se recogen datos agrupados de varias cohortes, entre ellas la Suiza, la de Amsterdam, la Chorus de Estados Unidos y otras. En total se incluyeron 12.040 pacientes con infección VIH. El riesgo de progresión a SIDA fue significativamente mayor en pacientes con linfocitos CD4+ % 200 y 350 cel./_l al compararlos con seropositivos con recuentos superiores a 500 cel. (25) Como vemos existen evidencias más que suficientes para plantear que los conteos de CD4 inferiores a 350 células por milímetro cúbico de sangre constituyen un factor pronóstico independiente de progresión a SIDA.

Los virus están asociados desde hace mucho tiempo a desórdenes hematológicos. Recientemente los virus de los linfocitos "T" humanos (HTLV o Human T-lymphocyte virus) han sido asociados a varias afecciones hematológicas; así, el virus HTLV-1 a la Leucemia linfocítica crónica, el virus HTLV-2 a la Leucemia a células peludas o Tricoleucemia y el HTLV-3 (actualmente llamado HIV-1) al SIDA. La molécula CD4 es el principal receptor para el virus HIV-1, por lo tanto las células que la albergan, incluidos los linfocitos "T", los monocitos, los macrófagos tisulares, las células dendríticas y los megacariocitos, son aquellas prevalentemente infectadas por el virus. La célula progenitora CD34+ tiene un pequeño número de moléculas de superficie CD4. Si bien no se ha probado aún de modo concluyente, se sabe que el virus induce apoptosis, destruyendo así la población de los linfocitos CD4+. Además la interacción del virus con la superficie celular de las células CD34+ puede inducir muerte celular y por lo tanto contribuye a la reducción del número de precursores celulares disponibles . (26) Las anomalías hematológicas presentes reflejan no sólo el efecto del virus sino también anomalías de la modulación de la hemopoyesis. Se ha descrito anomalías de los moduladores intracelulares, como disminución de la Eritropoyetina y del Factor estimulante de las colonias de los granulocitos-macrófagos y un aumento de la Interleucina 6 (27). Las manifestaciones hematológicas son una causa de morbimortalidad importante en los pacientes infectados por VIH y con SIDA. Las más importantes en frecuencia son las citopenias: anemia (70 %), linfopenia (70 %), neutropenia (50 %) y trombocitopenia (40 %) (28,29). La incidencia de estas diferentes citopenias está correlacionada con el grado de inmunosupresión. Generalmente la inhibición de la médula ósea producida por la infección por el VIH, causa anemia y neutropenia. En cambio la trombocitopenia es secundaria a la destrucción de plaquetas por mediadores inmunológicos, además de una inadecuada producción de éstas. (29) En la mayoría de los pacientes infectados por VIH la anemia es un proceso multifactorial, que refleja la asociación y el efecto aditivo de: infecciones por Mico bacterias, Hongos, Virus (VEB, CMV, Parvovirus B 19); infiltración de la médula ósea por células malignas (Linfoma no Hodgkin, Sarcoma de Kaposi); deficiencias nutricionales (vitamina B 12 , folato); alteraciones en el metabolismo del hierro; fármacos (Dapsona, Primaquina); supresión de la médula ósea, frecuentemente asociada al uso de Zidovudina; efecto propio del VIH y hemólisis. En los últimos tiempos se ha observado un aumento de la incidencia de anemia hemolítica autoinmune (AHA) . (28)

La anemia ocurre en cerca del 30 % de pacientes con infección asintomática por VIH y, en 75 % a 80 % de aquéllos en fase clínica SIDA, diferentes estudios la relacionan con disminución de la calidad de vida y la sobrevida de los seropositivos.

Behler C señala que en la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada por VIH existe una alta prevalencia de Hipogonadismo, por lo que los bajos niveles de testosterona pudieran estar implicados en la aparición de anemia asociada al VIH. (30)

Existen otros factores que están fuertemente asociados a la anemia en personas que viven con VIH, se citan: el sexo femenino, los conteos de CD4 bajos (<200 células por milímetro cúbico de sangre), el tratamiento con Zidovudina (AZT), la carga viral elevada, así como ser afro-americano. Por otra parte, investigaciones actuales demuestran que en las personas con anemia, el progreso de la enfermedad por el VIH es 5 veces mayor y el nivel de hemoglobina es un importante factor pronóstico independiente de muerte, comparando pacientes con recuento de CD4 y carga viral similares. (31)

En la cohorte estudiada el 27.9 % de los pacientes presentó anemia antes del diagnóstico de SIDA. A su vez esta entidad se comportó como un factor independiente de progresión, los seropositivos con anemia tuvieron un riesgo de progreso aproximadamente 2 veces mayor que los que no presentaron el evento. En estudios realizados en hombres, la anemia se asocia con una disminución en la calidad de vida y de la supervivencia, demostrándose que la recuperación de la anemia incrementa la supervivencia. Incluso, algunos estudios demuestran que al administrar Eritropoyetina, mejora la concentración de hemoglobina y se observa una disminución de los índices de mortalidad. (30)

Un estudio multicéntrico prospectivo realizado en Los Ángeles demostró que la anemia es un factor de riesgo independiente para la disminución de la supervivencia entre mujeres infectadas por VIH. (32)

Mocroft A, et al en una cohorte de 6725 seropositivos del grupo EuroSIDA señala a la anemia como un factor pronóstico independiente de progresión clínica y muerte a pesar de que los criterios de anemia en este estudio no coinciden con los nuestros (se consideró anemia a la hemoglobina por debajo de 14 g/l para los hombres y de 12 g/l para las mujeres), sí se observó que a menores cifras de hemoglobina mayor riesgo de progresión clínica y muerte, constituyendo un factor pronóstico independiente en la regresión de Cox al igual que en nuestra investigación. (33)

El consumo moderado de alcohol induce cambios sistémicos que influyen en la patogénesis del VIH. Estudios clínicos han encontrado asociación entre el consumo crónico de alcohol y disminución de la función inmune, evidenciado por niveles reducidos de CD4, de la función de los CD8 así como cambios en la producción de citoquinas por los monocitos de la sangre periférica. Esto posibilita que los seropositivos sean más susceptibles a algunas infecciones que ocurren como complicación del SIDA, entre ellas se incluyen la Tuberculosis, Neumonía causada por *Streptococcus Pneumoniae* y la infección por el virus de la Hepatitis C. Enfermedades que provocan el mayor número de muertes en personas que viven con VIH (34). El alcohol puede aumentar la severidad del daño cerebral relacionado con el VIH, provocando cuadros demenciales profundos. Numerosas investigaciones citan al abuso de alcohol como causa de inadherencia al tratamiento antirretroviral (35,36). Lo anteriormente explicado propicia una rápida progresión a SIDA e inclusive que las tasas de mortalidad en pacientes que abusan del alcohol sean más elevadas. (34,36)

Aunque aún no está demostrado el rol que desempeña el alcohol como cofactor de progreso, algunos estudios citan una rápida progresión a SIDA en pacientes que abusan del alcohol, coincidiendo con lo encontrado en nuestra investigación, atribuyendo estos resultados a que el alcohol suprime la función de células T y estimula la replicación viral.

La supervivencia global de los seropositivos del estudio puede considerarse como buena, téngase en cuenta que se trata de una cohorte prevalente y a pesar de ello los tiempos son comparables aunque ligeramente inferiores a los obtenidos en estudios internacionales de seroconvertidores(12,13). Además estos países nos

llevan cinco años de ventaja en cuanto a la introducción de los TARMA, lo que pudiera explicar las diferencias observadas. En investigaciones realizadas en España la mediana de supervivencia global osciló entre 12 y 13.6 años, (11,12) la mediana de nuestro estudio fue de casi 11 años.

CONCLUSIONES

El tiempo de progresión a SIDA de los seropositivos de la cohorte es superior a los registrados en países subdesarrollados, y comparable a los tiempos de progreso de las cohortes de seroconvertidores realizadas en países desarrollados. Se identificaron como factores pronósticos independientes en estos seropositivos: el abuso de alcohol, la anemia, conteo medio anual de CD4 entre 201 y 350 células por milímetro cúbico de sangre y no uso de terapia antirretroviral. El tiempo de Supervivencia Global de los seropositivos al VIH-1 de la provincia Matanzas es ligeramente inferior a los de las cohortes de seroconvertidores en países desarrollados, pero puede considerarse como excelente si tenemos en cuenta que nuestro país comenzó la TARMA cinco años más tarde que éstos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Marais H, Wilson A, Bartos M, Caraël M, Fablen M, Ghys P. Informe sobre la Epidemia Mundial de VIH-SIDA. Ginebra; 2002.
2. MINSAP. Programa Nacional de Control y Prevención del VIH-SIDA. La Habana: MINSAP; 2003.
3. Ministerio de Salud Pública. Dirección Provincial de Estadísticas. Anuario Estadístico de Matanzas. Matanzas:MINSAP ; 2003.
4. Pérez J B. Influencia del tratamiento antirretrovírico de gran actividad en la incidencia de las infecciones oportunistas y neoplasias asociadas a la infección por VIH-1 y en la mortalidad. Barcelona, España: Universidad de Barcelona; 2001.
5. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, Lyles CM, Margolick JB, Marham RB . Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. Lancet. 1998; 352:9139.
6. Acurcio F, Guimaraes MD. Uso de los servicios de salud y progresión al SIDA en personas con infección por el VIH en Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Rev Panam Sal Públ.1998; 4 (5): 331-9.
7. Veugelers PJ, Page KA, Tindall B. Determinants of HIV Disease progression among homosexual man registered in the Tricontinental Seroconverted study. Am J Epidemiol. 1994;140:747-58.
8. OMS. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. OMS: HIV/AIDS Treatment Information Service; 2002.
9. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, Iribarren J, González J. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH en el año 2002. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002; 20(6):244-303.
10. DSM. Criterios diagnósticos. Barcelona: Masson SA; 1995.
11. CASCADE. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highlyactive antiretroviral therapy: a pooled analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Lancet. 2000; 355:1131-7.
12. Pérez-Hoyos S, Aviñó-Rico JM, Hernández-Aguado I, González J, Ruiz I. Tiempo libre de SIDA y supervivencia de una cohorte de usuarios de drogas por vía parenteral: seroconvertidores frente al VIH. Gac Sanit. 1999; 13: 337-46.

13. Pezzotti P, Dorrucchi M, Donisi A, Cusini M, Mazzarello G, De Luca A. Survival, progression to AIDS and immunosuppression in HIV-positive individuals before and after the introduction of the highly active antiretroviral therapy (HAART). *Epidemiol Prev.* 2003; 27 (6):348-55.
14. Dorrucchi M, Balducci M, Pezzottu P, Sinicco A, Alberici F, Rezza G. For the Italian HIV Seroconversion Study (ISS). Temporal changes in the rate of progression to death among Italians with know date of HIV seroconversion: estimates of the population effect of treatment. Italian HIV Seroconversion Study (ISS). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999; 22: 65-70.
15. CASCADE Collaboration. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV infection. *Lancet.* 2000; 355: 1158-9.
16. GEMES. Aspectos metodológicos en la agregación de datos de seroconvertidores al VIH. España:Publicación oficial de SEISIDA; 2000 .
17. Jordan R, Gold L, Cummiás C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ.* 2002; 324: 757-60.
18. Pérez J. Terapéutica antiretroviral con medicamentos genéricos cubanos. *Rev Sexol Soc.* 2003; 9:26-27.
19. Hogg RS, Yip B, Chan KJ. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA.* 2001; 286:2568-77.
20. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A. When to start HAART in chronically HIV-infected patients:evidence from the ICONA study. *AIDS.* 2001; 15:983-90.
21. Grabar S, Pradier C, Le Corfec E. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *AIDS.* 2000; 14:141-9.
22. Kaplan JE, Hanson DL, Cohn DL. When to begin HAART? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts <350 cells/uL. *ClinInfect Dis.* 2003;37:951-8.
23. Phillips AN, Staszewski S, Weber R. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA.* 2001;286:2560-7.
24. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. *AIDS.* 2001; 15:2251-7.
25. Badley AD, Pilon AA, Landay A, Lynch DH. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis. *Blood.* 2000; 96:2951-64.
26. Ruiz O, Díaz D, Castillo O, Reyes R, Marangony M, Ronceros G. Anemia carencial y SIDA. *An Facultad Med.* 2003; 64(4): 233.
27. Saif M. HIV-Associated autoimmune hemolytic anemia: An update. *Aids Patient Care.* 2001;15 : 217-24.
28. Behler C, Shade S, Gregory K, Abrams D, Volberding P. Anemia and HIV in the antiretroviral era: potential significance of testosterone. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005 Mar; 21 (3):200-6.
29. Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Dietrich M, Proenca R, Colebunders R. Anemia is an independent predictive marker for c linical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. *AIDS.* 1999 May 28; 13 (8):943.
30. Fauci A, Lane H. Human immunodeficiency virus (HIV) disease: AIDS and related disorders. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1852-1913.
31. Wolitski RJ, Valdiserri RO, Denning PH, Levine WC. Are we headed for a resurgence o the HIV epidemic among men who have sex with men? *Am J Public Health.* 2001;91(6):883-8.

32. Samet JH, Sullivan JB, Savetsky JR. Decreased adherence to antiretroviral medications in HIV-infected patients with alcohol problems: Is it the alcohol?. *J Gen Intern Med.* 2000; 15:95.
33. Wagner JH, Justice AC, Chesney M. Patient- and provider-reported adherence: Toward a clinically useful approach to measuring antiretroviral adherence. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54(12 Suppl 1):S91-S98.
34. Lucas GM, Gebo KA, Chaisson RE, Moore RD. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic. *AIDS.* 2002; 16 (5):767-74.
35. Meyerhoff DJ. Effects of alcohol and HIV infection on the central nervous system. *Alcohol Research & Health.* 2001; 25 (4):288-98.
36. Chia W K, Fong I W, Major C, Read S, Wainberg M A. Alcoholism and rapid progression to AIDS after seroconversion. *Clin Infect Dis.* 1994 ; 19(2): 337-8.

SUMMARY

We carried out an analytic, observational, cohort, retrospective study to investigate the relation between progression to AIDS and some selected socio-demographic and medico-therapeutic variables, and also to obtain the prognosis facts of clinical progression in seropositive patients of the province of Matanzas. The sample was formed by 134 seropositive patients attended at the sanatorium "Ismael Triana" from January 1 st 1986 to December 31 st 2003. We used the Kaplan Meier model to analyze the survival and we obtained the time functions of progression to AIDS, calculated in an average of 109 months and the global survival (130 months); we also obtained the survival curves of the selected studied variables. During the follow-up, 46 seropositive patients progressed to AIDS, for an accumulated incidence of 35.65 %; 31 patients died by AIDS (23.1 %). The multivariate analysis using Cox's proportional risks model showed a worst prognosis of progression to AIDS because of the alcohol abuse (RR = 2.816; 1.438-5.5159), anaemia (RR = 2.027; 1.002-4.101), non-use of antiretroviral therapy (RR = 3.732; 1.882-7.398) and an average annual CD4 count between 201 and 350 cells/mm³ (RR = 4.705; 2.218-9.983). The results of this investigation will be useful to improve the life quality and the survival of these patients since it identifies the facts propitiating a disease faster progression.

MeSH:

ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/complications
ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/mortality
SURVIVAL ANALYSIS
FOLLOW-UP STUDIES
HIV SEROPOSITIVITY
QUALITY OF LIFE
PROGNOSIS
HUMAN
ADULT

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

García Soto J, Busto Hidalgo J, Prior García A, Delgado Ramos A. Progresión a SIDA y factores pronósticos en seropositivos al VIH. Provincia Matanzas. 1986-2003. *Rev méd electrón*[Seriada en línea] 2007; 29(6). Disponible en URL: <http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202007/vol6%202007/tema18.htm> [consulta: fecha de acceso]