

ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA EN PACIENTES VIH POSITIVOS CON INMUNIDAD CONSERVADA

SOFÍA LUPO¹, GUSTAVO WELKER¹, MARCELA AGOSTINI¹⁻², SERGIO LUPO¹⁻²

1. Instituto Caici

2. CAECIHS y Carrera de Medicina, Universidad Abierta Interamericana, Rosario.

Resumen

Introducción: La infección por VIH puede asociarse a EPOC, sobre todo en estadios avanzados de enfermedad. La inflamación asociada al virus puede facilitar las alteraciones de la función respiratoria.

Objetivos: Investigar la presencia de alteraciones de la función respiratoria en pacientes VIH positivos sin inmunocompromiso ni hábito tabáquico. Comparar la función respiratoria de pacientes VIH con la población general (grupo control). Establecer la relación entre función pulmonar, sexo, edad del paciente, valor de CD4, uso de TARV, presencia de síntomas, enfermedad respiratoria y antecedentes de las mismas.

Material y Métodos: Se realizó un estudio prospectivo, transversal, de tipo observacional y descriptivo. Luego de un análisis de la historia clínica y una entrevista en búsqueda de síntomas respiratorios, se estudiaron 68 pacientes, no fumadores, a los que se les realizó una espirometría. 46 (67%) eran VIH positivos (casos) y 22 (32,4%) VIH negativos (controles).

Resultados: en la población VIH el 76,1% (34) correspondió a pacientes de sexo masculino, mientras que 23,9% (12) al sexo femenino, la edad promedio de los casos fue de $46,7 \pm 10,9$ años. Los pacientes presentaron carga viral indetectable y la media de CD4 fue de $644,1 \pm 283,8$. La función respiratoria se encontró alterada en un 28% (13) de pacientes con VIH. En el grupo control el total de los pacientes mostraron parámetros de función respiratoria normal. Entre los pacientes con VIH, 21,7% (10) registraron cifras disminuidas de la relación VEF1/CVF del valor teórico total (VTN). Un 23,9% (11) tuvieron valores del VEF1 menor al 80%. Dos (4,3%) de los pacientes con VIH presentaron una CVF inferior al 80%. En el análisis del, se FEF 25-75%, encontró que en la población VIH negativo, el 4,5% (1) lo tenían alterado. Entre los casos, un 23,9% (11) presentó un flujo espiratorio medio inferior a lo normal. En el grupo VIH positivo correspondiente al sexo masculino, el 80% (28) mostró función respiratoria normal y el 20% (7) obstrucción de la vía aérea. El 45,5% (5) de las mujeres evidenciaron función respiratoria normal y el 54,5% una alteración de la misma.

Conclusión: La población de pacientes VIH positivos presentó mayor incidencia de alteraciones en la función respiratoria (P: 0,02), predominando claramente el componente obstructivo de la vía aérea. Las mujeres VIH positivas manifestaron alteraciones en la función respiratoria con mayor frecuencia (P: 0,05). La mitad de los pacientes que presentaron síntomas pulmonares tuvieron función respiratoria alterada. No se observó diferencias por edad; recuento de CD4 o por tratamiento antirretroviral.

Palabras clave: función respiratoria - VIH - inmunoactivación

CHRONIC LUNG DISEASE IN HIV-POSITIVE PATIENTS WITH PRESERVED IMMUNITY

Summary

Introduction: HIV infection can be associated with COPD, especially in advanced stages.

Objectives: To investigate the presence of respiratory function alterations in HIV-positive patients without immunocompromise or tobacco habit. Compare the respiratory function of HIV patients with the general population (control group). To establish the relationship between lung function and sex, age of the patient, CD4 value, use of ART, presence of symptoms, respiratory disease and history of symptoms.

Material and Methods: A prospective, cross-sectional, observational and descriptive study was conducted. After a medical history analysis and an interview in search of respiratory symptoms, 68 patients, non-smokers, were studied and spirometry was performed. 46 (67%) were HIV positive (cases) and 22 (32.4%) were HIV negative (controls).

Results: In the HIV population, 76.1% (34) were male patients, while 23.9% (12) were female, the average age of cases was 46.7 ± 10.9 years. Patients had undetectable viral load and the mean CD4 count was 644.1 ± 283.8 . Respiratory function was impaired in 28% (13) of patients with HIV. In the control group, the total number of patients showed parameters of normal respiratory function. Among HIV patients, 21.7% (10) showed decreased FEV1/FVL ratio. 23.9% (11) had FEV1 values below 80%. Two (4.3%) of HIV patients had an FVC below 80%. In the analysis of FEF 25-75%, it was found that in the HIV-negative population, 4.5% (1) were altered. Among the cases, 23.9% (11) had a lower than normal average expiratory flow. In the HIV-positive male group, 80% (28) showed normal pulmonary function and 20% (7) airway obstruction. 45.5% (5) of the women showed normal respiratory function and 54.5% showed an alteration in it.

Conclusion: The HIV-positive patient population presented alterations in respiratory function with statistically significant significance compared to the control group ($P: 0.02$), with the obstructive airway component clearly predominating. HIV-positive women reported alterations in ventilatory function more frequently ($P: 0.05$). Half of the patients with a respiratory history had impaired respiratory function. No differences were observed by age; CD4 count or antiretroviral treatment.

Key words: respiratory function - HIV - immunoactivation

Introducción

Desde el comienzo de la epidemia producida por el VIH las enfermedades respiratorias han constituido una de las complicaciones más importantes de los pacientes. Entre las patologías pulmonares halladas con mayor frecuencia y que representaban causa significativa de mortalidad, se encontraban la neumonía bacteriana, la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) y la neumonía por *Pneumocystis Jiroveci* (PJP) y secundarias a inmunodeficiencia¹⁻³. Con la introducción del tratamiento antirretroviral (TARV) disminuyó la incidencia de neumonías y de otras enfermedades oportunistas registrándose un mayor número de ingresos hospitalarios producidos por causas no infecciosas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la hipertensión pulmonar^{1,2}. La inmunosupresión y la inflamación que produce el VIH desde

fases muy tempranas de la infección podrían ocupar un rol destacado para la producción de estas entidades.⁴⁻⁷

El objetivo de este estudio es contribuir a conocer las alteraciones en la función pulmonar en pacientes que conviven con el VIH y que presentan inmunidad conservada.

Material y Métodos

Se llevó adelante un estudio prospectivo, de tipo observacional y descriptivo en pacientes VIH positivos (casos) comparados con pacientes VIH negativos (controles). Se estudió la función pulmonar en reposo. Los pacientes fueron asistidos en el Instituto CAICI (Centro de Asistencia e Investigación Clínica Integral) de la ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes VIH positivos mayores de 18 años con CD4 mayor de 350 célu-

las/ml, estén o no bajo TARV. Los criterios de exclusión: fumadores activos o con antecedentes tabáquicos, enfermedad respiratoria aguda, neoplasia pulmonar y alergia a broncodilatadores. El grupo control fue constituido por personas VIH negativas, asintomáticas y sin hábito tabáquico.

Los pacientes firmaron el consentimiento informado. A cada paciente se le realizó una entrevista y se analizaron los datos de la historia clínica evaluando la presencia de síntomas/signos respiratorios. Luego se les realizó examen físico completo y en última instancia se les hizo una espirometría según las recomendaciones de la American Thoracic Society (ATS). Para llevar a cabo el estudio funcional respiratorio se utilizó un espirómetro EasyOne (nidd medical technologies).

Análisis estadísticos:

Las variables cuantitativas se describieron a través de medianas, promedios, desvíos estándares, mínimos y máximos. Para las variables cualitativas se usaron frecuencias absolutas y relativas. Se realizaron gráficos de sectores, barras comparativas, histogramas y box plots. Para la comparación entre variables se utilizó el test de Irwin Fisher y se consideraron estadísticamente significativas las pruebas de hipótesis con valores de p asociados inferiores a 0,05 (p<0,05). Se utilizó el test estadístico U de Mann Whitney.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 68 pacientes, 46 (67%) VIH positivos y 22 (32,4%) VIH negativos. Fueron excluidos previamente 24 pacientes que no presentaban un buen estado inmunológico y los que por cuestiones técnicas no pudieron realizar las pruebas de función respirato-

ria. Dentro de la población VIH positivo el 76,1% (35) correspondió a pacientes de sexo masculino, mientras el 23,9% (12) al sexo femenino. De los individuos VIH (-) el 18,2% (4) fueron de sexo masculino y el 81,8% (18) femenino. La edad promedio de los casos fue de 46,7 ± 10,9 años, con una edad mínima de 24 años y una máxima de 68 años (mediana 46 años). La edad promedio de los pacientes controles de 40,9 ± 16,4 años, con una edad mínima de 19 años y una máxima de 75 años (mediana 36,5 años).

La población estudiada no presentó enfermedades respiratorias crónicas. De los pacientes seropositivos 10,9% (5) refirieron tener síntomas respiratorios, dos con disnea grado I (según la mMRC - modified *Medical Research Council*), dos con tos, pero sin disnea y uno con episodios de broncoespasmo. Entre los antecedentes 12 (26%) presentaron antecedentes de enfermedades respiratorias, entre las que se mencionaron: alergia (2), PJP (1), TBC (1), neumonía bacteriana (4), broncoespasmo (3), bronquitis (1). Los 22 individuos VIH negativos negaron la presencia de síntomas respiratorios y antecedentes de patología respiratoria. En los pacientes con VIH, el tiempo promedio de diagnóstico fue de 8 (± 7,04) años, con un tiempo mínimo menor a un año y un tiempo máximo de 25 años. El 82,2% (37) de los pacientes se encontraban bajo tratamiento antirretroviral. Las combinaciones de TARV utilizadas se describen en la Tabla I.

El promedio de CD4 fue de 644,1 ± 283,8; con un mínimo de 350 y un máximo de 1536.

La función ventilatoria se encontró alterada en un 28,3% (13) de los pacientes con VIH. Se observaron los siguientes resultados espirométricos anormales: 10 (21%) presentaron moderada obstrucción de la vía área, 1 (2%) obstrucción leve de la vía aérea y 2 (4,3%) restricción pul-

Tabla I. Esquema antirretroviral.

Esquema de tratamiento antirretroviral actual	Frecuencia	%
Esquemas basados en INNTI	23	62
Esquemas basados en IP	13	35
Esquemas basados en ICCR5	1	3
Total	37	100

INNTI: Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa
 IP: inhibidor de la proteasa
 ICCR5: Inhibidor de R5

monar. En el 71,7% (33) restante la función respiratoria se encontraba conservada. En el grupo control la totalidad de los pacientes 100% mostraron parámetros de función respiratoria normal ($p=0,02$) (Gráfico 1). Los controles presentaron una relación $VEF1/CVF \geq 0,70$, un $VEF1 \geq 80\%$ y una $CVF \geq 80\%$ del valor teórico normal (VTN), valores espirométricos normales. Entre los pacientes con VIH, 10 (21%) registraron cifras disminuidas del índice de Tiffenau inferiores a 0,70. Once (23,9%) tuvieron valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo menor al 80%. Dos de los pacientes con VIH presentaron una CVF inferior al 80%.

En el análisis del FEF 25-75%, se encontró que en la población VIH negativo un solo paciente tuvo valores alterados ($< 60\%$) Entre los casos, once (23,9%) presentaron un flujo espiratorio medio alterado.

En los varones seropositivos 28 (80%) presentó función ventilatoria normal y 7 (el 20%) obstrucción de la vía aérea moderada. Entre las mujeres el 5 (45,5%) presentaron función ventilatoria normal y el 54,5% una alteración de la misma; el 20% (7) obstrucción de la vía aérea moderada, el 9,1% (1) obstrucción de la vía aérea leve y

el 18,2% (2) restricción pulmonar. Esto evidencia diferencias significativas entre la función pulmonar y el sexo del paciente ($p=0,05$).

La edad promedio de los pacientes con función ventilatoria normal fue de $44,9 \pm 10,1$ años, con una edad mínima de 25 años y una máxima de 64 años. La mediana fue de 46 años. La edad promedio de los pacientes con función ventilatoria alterada fue de $51,4 \pm 12,1$ años, con una edad mínima de 24 años y una máxima de 68 años, con una mediana es de 52 años. ($p=0,08$).

En cuanto a la relación de la función pulmonar y el estado inmunitario de los pacientes, se observó que quienes mantuvieron los parámetros espirométricos normales, tuvieron un valor promedio de CD4 absolutos de $692,7 \pm 308,3$. Aquellos que mostraron una alteración en la espirometría registraron un valor de $528,2 \pm 174$ de células ($p=0,12$). (Gráfico 2).

Con respecto a la relación entre la presencia de síntomas y obstrucción de la vía aérea, 92,3 % (12) de los pacientes VIH con alteración de la función pulmonar no presentaban síntomas respiratorios, mientras que 7,7% (1) tuvieron una obstrucción moderada de la vía aérea, los

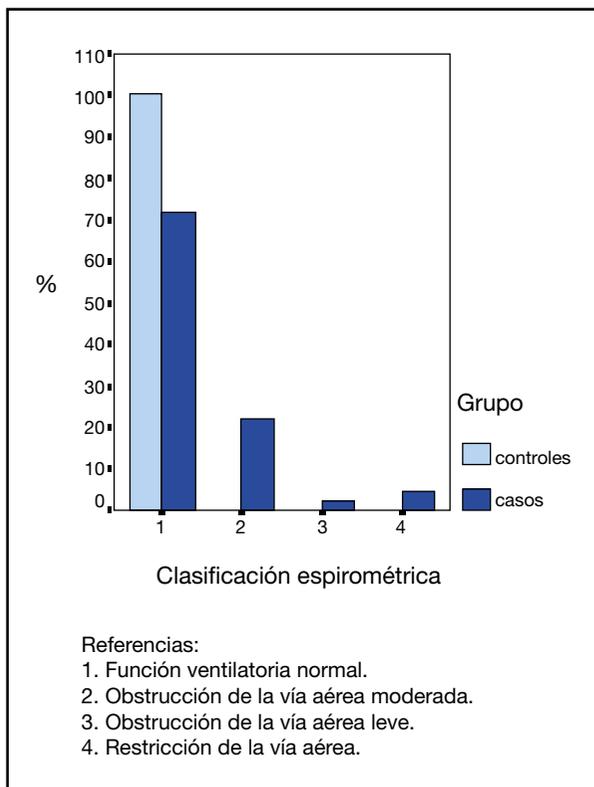


Gráfico 1: Función pulmonar según grupo.

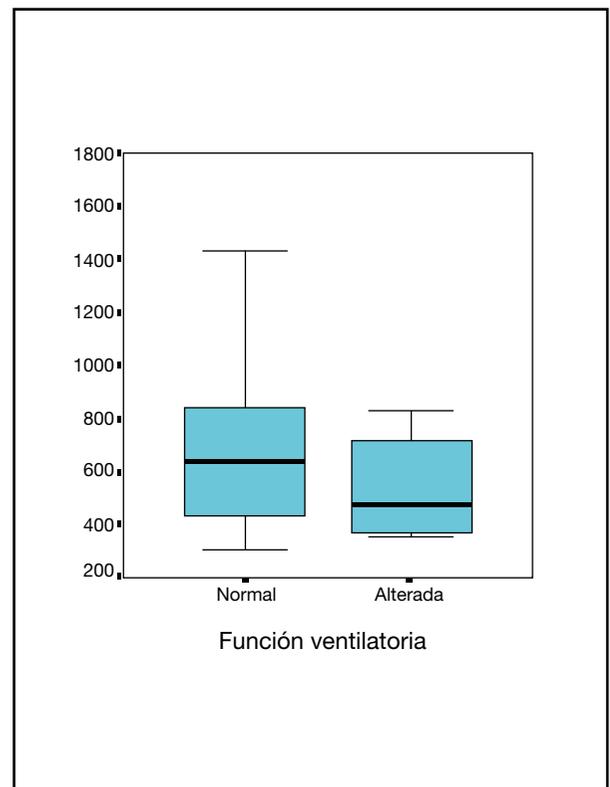


Gráfico 2: Función ventilatoria y CD4.

manifestaba. En los que presentaron patología respiratoria pasada, un 50% presentó alteraciones de los valores espirométricos, 41,7% tenía una obstrucción moderada de la vía aérea y un 8,3% mostró un patrón restrictivo al flujo de aire.

De los pacientes que no se encontraban en tratamiento antirretroviral, un 12,5% (1) presentó obstrucción de la vía aérea moderada. Entre los que recibían medicación, 32,4% (12) tenían alteración de la vía aérea en contraste a un 67,6% (25) que no la demostró ($p=0,81$).

Los casos con función ventilatoria normal fueron diagnosticados con infección por VIH con un promedio de 7,5 (\pm 6,5) años. Los que presentaron alteración de la vía aérea el promedio fue de 9,2 (\pm 8,5) años. Los de mayor tiempo de infección enfermedad pulmonar más severa.

Discusión

El presente trabajo incluyó a pacientes con VIH en buen estado inmunológico y sin hábito tabáquico, con el objeto de demostrar la presencia de alteraciones en la función respiratoria que no estuvieran influenciados por estos factores, muy frecuentes en la mayoría de las publicaciones revisadas.

En Estados Unidos se realizaron una serie de estudios epidemiológicos, que demostraron la asociación entre la infección por VIH y la EPOC. Un estudio observacional prospectivo realizado entre 2001 y 2002 por Crothers et al., incluyó 1.031 pacientes varones VIH (+) y 740 controles negativos que mostró una mayor probabilidad de EPOC constituyendo la condición de infectado un factor de riesgo independiente. Tenían una media de CD4 inferior, sin diferencia en niveles de carga viral o uso de TARV.¹⁻⁸

Datos similares se encontraron en otro estudio de más de 33000 infectados y 66000 controles, con 20.3 cada 1000 personas/año con EPOC en el primer grupo vs 17,5 cada 1000 personas/año en el control. El tratamiento antirretroviral no fue condicionante de la función pulmonar. No hubo una relación significativa entre los valores espirométricos y el número de CD4 de los pacientes.⁹

Gingo et al. a través de la evaluación espirométrica de 167 pacientes infectados reportaron que un 21% de pacientes con VIH presentaban una limitación irreversible del flujo de aire. 47.3% presentaban síntomas respiratorios al momento de la realización del estudio. El TARV y el tabaquismo fueron factores condicionantes de la obstrucción de la vía aérea. No se observó asociación entre niveles de CV plasmática ni de CD4. En nuestro trabajo

con pacientes no fumadores, un 28,3% presentó alteración pulmonar. Las conclusiones respecto a los parámetros de laboratorios fueron similares.¹⁰

Un estudio observacional realizado por Drummond et al entre 2007 y 2009, que realizó espirometrías semestrales a 1064 individuos con VIH y antecedentes de adicción endovenosa concluyó que había relación entre el hallazgo de EPOC y los valores elevados de CV no modificándose con el TARV, coincidiendo con nuestros hallazgos.^{11,12}

En España, Sampérez G y col. incluyeron un total de 271 pacientes con VIH, entre los cuales un 95.6% se encontraban bajo TARV. 92% tenían carga viral indetectable y la mediana del valor de linfocitos CD4 era de 531 células (392-813) cel. / μ L. Estudiados con espirometrías, exámenes de difusión pulmonar y TAC, se observó la presencia de limitación de flujo de aire en un 17.2%, disminución de la capacidad de difusión de aire en un 52.2% realizándose diagnóstico de enfisema en un 10.5-37.7% de los pacientes. Los principales factores de riesgo fueron el tabaquismo y la infección previa por TBC.¹³

Meddedu y col. realizaron un estudio transversal, donde se inscribieron 111 pacientes con HIV y 65 controles. Se demostró una prevalencia superior de síntomas respiratorios y de EPOC en los infectados por el virus. Al mismo tiempo, el tabaquismo y el antecedente de neumonía bacteriana constituyeron factores de riesgo determinantes para el desarrollo de la enfermedad, No se halló relación entre obstrucción de vía aérea y síntomas respiratorios. Un 92,3 % de los pacientes seropositivos con alteración de la función pulmonar no presentaron alteraciones clínicas. Entre los casos que manifestaron antecedentes respiratorios, un 50% presentó alteraciones de los valores espirométricos.¹⁴

Una investigación llevada a cabo por Hollington y col. entre 2012 y 2013, también confirmó el aumento de incidencia de EPOC en personas con VIH (15%) por sobre la población general (1,6%). En este estudio, se reclutaron 133 pacientes VIH positivos, 92.5 eran hombres y el 90% estaban bajo TARV. La edad y la duración de la infección por el VIH constituyeron factores determinantes en la limitación del flujo de aire, con una mayor caída del índice VEF1/CVF. Aunque en este estudio un 70% de individuos eran fumadores o ex fumadores, no se demostró la asociación entre la EPOC y el hábito tabáquico. Los hallazgos divergen con los datos obtenidos en la población de Rosario, en la que no existieron diferencias estadísticamente significativas en las edades promedios entre los grupos con función ventilatoria normal y alterada ($p=0,08$).

Con respecto a las mayores frecuencias de alteraciones respiratorias encontradas en la población femenina, no se observó este hecho en otros trabajos, donde la mayoría de los pacientes eran varones.^{16,17}

Los hallazgos de nuestro estudio permiten concluir que la población de pacientes VIH positivos presentó mayor incidencia de alteraciones en la función respiratoria (P: 0,02), predominando claramente el componente obstructivo de la vía aérea. Las mujeres VIH positivas presentaron alteraciones en la función ventilatoria con mayor frecuencia (P: 0,05). La mitad de los pacientes que presentaron

síntomas pulmonares tuvieron función respiratoria alterada. No se observó diferencias por edad, recuento de CD4 o por tratamiento antirretroviral.

Las alteraciones funcionales encontradas en pacientes VIH positivos con inmunidad conservada y sin hábito tabáquico podrían estar relacionadas a alteraciones inflamatorias crónicas e inmuoactivación que persisten aún en pacientes bajo tratamiento antirretroviral. Un mayor número de pacientes con seguimiento de los mismos y estudios de biomarcadores inflamatorios son necesarios para confirmarlo.

Referencias

1. Crothers K, Thompson BW, Burkhardt K y col, and the Lung HIV Study. *HIV associated lung infections and complications in the era of combination antiretroviral therapy*. Proc Am Thorac Soc 8: 275–278, 2011.
2. Lupo S. *Infecciones oportunistas en el paciente con HIV y Sida*. Capítulo del libro “Terapéutica Clínica”; 667-674. Editorial Corpus, Rosario, 2011.
3. Lupo S. *El paciente con HIV y Sida*. Capítulo del libro “Terapéutica Clínica”; 655-666. . Editorial Corpus, Rosario, 2011.
4. Raynaud, C; Roche, N; Chouaid C. *Interactions between HIV infection and chronic obstructive pulmonary disease: Clinical and epidemiological aspects*. Respiratory research. Respir Res 12: 117-124, 2011.
5. Morris AM, Huang L, Bacchetti y col., and The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons*. Am J Respir Crit Care Med 162: 612–616, 2000.
6. Trevor Crowell y col. *HIV Elite Controllers are Hospitalized More Often than Persons with Medically Controlled HIV*. J Infect Dis 211: 1692-1702, 2015.
7. Yang Y; Beamon J; Seiss K y col. *Peripheral mechanisms of CD4 T cell regeneration in HIV-1 elite controllers*. 49th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA 2011); Abstract 841, 2011.
8. Crothers K, Kleerup EC, Wongtrakool C, y col. CROI. 2012. *HIV infection is associated with impaired pulmonary diffusing capacity*. J Acquir Immune Dis Syndr 64:271-278, 2013.
9. George MP, Kannass M, Huang L, Sciurba FC, Morris A. *Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era*. PLOS ONE; 4: 6328, 2009.
10. Gingo, M. R., Morris, A., & Crothers, K. *Human Immunodeficiency Virus Associated Obstructive Lung Diseases*. Clinics in chest medicine 34: 273-282, 2013.
11. Drummond MB, Kirk GD, Astemborski J y col. *Association between obstructive lung disease and markers of HIV infection in a high-risk cohort*. Thorax 67:309–314, 2012.
12. Drummond, M. B., & Kirk, G. D. *HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician*. The Lancet Respiratory Medicine 2: 583-592, 2014.
13. Sampérez G, Guerrero D, López M y col. *Prevalence of and risk factors for pulmonary abnormalities in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy*. HIV Med 15:321-329, 2014.
14. Madeddu G, Fois AG, Calia GM y col. *Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era?* Infection 41:347-353, 2013.
15. Hollington R, Malbon R, Dickson N y col. *Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in an HIV-infected population*. HIV Med 14 (suppl 2): 12–77 (abstr P95), 2013.
16. Bahareh Ghadaki, Nadine Kronfli, Thuva Vanniyasingam y col. *Chronic obstructive pulmonary disease and HIV: are we appropriately screening?* AIDS Care 28: 1338-1346, 2016.
17. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. JAMA 315:1372-1377, 2016.