

the combined use of valsartan and atenolol. Ann Pharmacother. 2001;35:859-861.

Correspondencia a:

Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

Teléfono: 584162605233.

E-mail: sippenbauch@gmail.com

Gac Méd Caracas 2012;120(4):292-301

## Respuesta a la terapia antirretroviral altamente activa en pacientes de 50 años de edad o más viviendo con infección VIH/SIDA\*

Drs. Linda Lugo\*, Maricely Miquireno\*\*, Adayza Figueredo\*, Marisela Silva\*, Alfonso J. Rodríguez Morales\*\*\*

e-mail: alfonzorm@ula.ve

### RESUMEN

*Para el 2015 >50 % de la población con infección por el virus de inmunodeficiencia humana será >50 años, proponiéndose diversos retos en su atención. En el presente estudio se planteó como objetivo evaluar la respuesta a la terapia antirretroviral altamente activa, características epidemiológicas y clínicas en pacientes con infección del virus de inmunodeficiencia humana / síndrome de inmunodeficiencia adquirida  $\geq 50$  años. Se realizó estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, no experimental, con diseño de casos y controles (pacientes  $\geq 50$  años, casos; y  $< 50$  años, controles), comparando sus evaluaciones basales, a los 6 y a los 12 meses, entre enero 2005 y junio 2009. Se incluyeron 311 pacientes, 99 casos ( $\geq 50$  años) y 212 controles ( $< 50$  años), representando el género femenino un tercio de la población. Más del*

*65 % consultaron en etapas avanzadas de la enfermedad, 47 % correspondieron con síndrome de inmunodeficiencia adquirida estadio C3. La media del lapso entre diagnóstico e inicio de la terapia antirretroviral altamente activa fue  $> 1$  año, en los dos grupos. Los regímenes de terapia antirretroviral altamente activa más usados fueron AZT/3TC/EFV y AZT/3TC+LOP/RIT. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta inmunológica ni virológica a la terapia antirretroviral altamente activa a los 6 y 12 meses entre los grupos; valores promedio de carga viral a los 6 meses: 5 821,08 copias de ARN/mm<sup>3</sup> (2,21 log) y 6 081,92 copias de ARN/mm<sup>3</sup> (2,28 log) para adultos mayores y jóvenes, respectivamente. En adultos mayores, el incremento de valores promedio de linfocitos T CD4+ pos- terapia antirretroviral altamente activa fue*

\* Médico Internista-Infectólogo, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

\*\* Médico Internista, Egresada del Posgrado de Medicina Interna del Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela.

\*\*\* Médico Tropicalista, Investigador, Grupo Infección e Inmunidad, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad

Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia. Coordinador, Oficina de Investigación Científica, Cooperativa de Entidades de Salud de Risaralda (COODESURIS), Pereira, Risaralda, Colombia.

\* Trabajo previamente presentado en parte en las XVIII Jornadas Nacionales de Infectología y XVII Jornadas Nororientales de Infectología, Isla de Margarita, Nueva Esparta, Venezuela, 26 al 28 de octubre de 2011 (Póster #P092).

significativo ( $P < 0,05$ ) comparando niveles basales y a los 12 meses; en los jóvenes dicha significancia se alcanzó a los 6 meses. Más del 85 % de los pacientes tuvieron carga viral indetectable por 12 meses. En los pacientes  $\geq 50$  años se observó buena respuesta inmunológica y virológica similar a los jóvenes, a los 6 y 12 meses de la terapia antirretroviral altamente activa. Estos resultados sugieren la importancia del estudio de la respuesta al tratamiento en adultos mayores, destacando la necesidad de su diagnóstico precoz e inicio temprano de la terapia antirretroviral altamente activa.

*Palabras clave:* Infección virus de inmunodeficiencia humana. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Terapia antirretroviral altamente activa. Adultos mayores. Respuesta virológica.

### SUMMARY

*For the year 2015 >50 % of the population living with the human immunodeficiency virus infection will be >50 years old, facing it diverse challenges in their attention. In the current study the objective to assess the response to the highly active antiretroviral therapy (HAART), epidemiological and clinical characteristics in patients with human immunodeficiency virus infection/acquired immunodeficiency syndrome  $\geq 50$  years old, was proposed. A descriptive, retrospective, observational, non-experimental, cases and control design study (patients  $\geq 50$  years old, cases; and <50 years old, controls), comparing their basal, at 6 months and 12 months evaluations, between January 2005 and June 2009, was done. A total 311 patients, 99 cases ( $\geq 50$  years old) and 212 controls (<50 years old) were included. Females represented a third of the population. More than 65 % of the patients consulted in advanced stages of diseases, 47 % corresponded with acquired immunodeficiency syndrome stage C3. Mean time between diagnosis and beginning of highly active antiretroviral therapy was >1 year, in both groups. Most used highly active antiretroviral therapy schemes were AZT/3TC/EFV and AZT/3TC+LOP/RIT. No significant differences between immunological and virological response to highly active antiretroviral therapy at 6 and 12 months between both groups were found; mean values of viral load at 6 months: 5,821.08 RNA copies/mm<sup>3</sup> (2.21 log) and 6,081.92 RNA copies/mm<sup>3</sup> (2.28 log) for mayor adults and young patients, respectively. In mayor adults, increase in mean values of T CD4+ lymphocyte counts post- highly active antiretroviral therapy were significant ( $P < 0.05$ ) when compared basal with 12 months moments. In young patients that significant change was reached at 6 months. More than 85 % of the patients had undetectable viral at 12 months. In patients  $\geq 50$  years old a good immunological and virological response was observed, being similar to that seen in young patients, at 6 and 12 months of highly active antiretroviral therapy. These results suggest the importance of the study of treatment responses in mayor adults, highlighting the*

*needs of its early diagnosis and highly active antiretroviral therapy beginning.*

*Key words:* Human immunodeficiency virus infection. Acquired immunodeficiency syndrome. Highly active antiretroviral therapy. Older people. Virological response.

### INTRODUCCIÓN

La prevalencia mundial de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) continúa en ascenso, en el año 2001 había 28,6 millones (IC95 % 27,1-30,3) de personas viviendo con VIH (PVVS), en tanto para el año 2009 se alcanzaron 33,3 millones (IC95 % 31,4-35,3) de PVVS (1). Lo cual obedece en parte a una menor letalidad y mortalidad por esta causa, en muchos países, dado un mejor manejo y cobertura de la terapia antirretroviral altamente activa (TARVAA), aunque en otros dicha reducción no ha sido igual (2). Desde finales de los años 1990s, la incidencia anual mundial ha ido disminuyendo, pasando de 3,1 millones de nuevos casos (IC95 % 2,9-3,4) en el año 2001 a 2,6 millones (IC95 % 2,3-2,8) en el año 2009 (1). En este contexto, se estima que para el año 2015 más del 50 % de las PVVS será mayor de 50 años, lo cual propone nuevos retos para el mejor cuidado de esta población (3).

En Venezuela, para el año 2003 se estimó que existían 110 000 PVVS, para una seroprevalencia de 0,5 a 1 % en la población general. En el año 2008 se registraron 41 116 casos de SIDA y alrededor de 24 000 pacientes en TARVAA (4). Según las estadísticas de Programa Nacional de VIH-SIDA, en el año 2009, 2 890 pacientes recibían TARVAA en el Hospital Universitario de Caracas (HUC); 299 (10,4 %)  $\geq 50$  años de edad (5).

Los factores que influyen en la respuesta a la TARVAA son el uso de sustancias ilícitas, presencia de enfermedades oportunistas, fallas en el apego y efectos adversos del tratamiento antirretroviral (3,6). El proceso natural de envejecimiento del sistema inmune en una persona sana se manifiesta por la declinación progresiva de la función inmune, contribuyendo a la morbilidad y mortalidad producida principalmente por enfermedades infecciosas y/o degenerativas de la tercera edad (6). La edad avanzada representa un factor de fundamental para el riesgo de progresión de la enfermedad por VIH (7); el uso de la TARVAA ha mostrado una disminución notable de la morbimortalidad en estos pacientes (8).

Aun cuando existen diferencias epidemiológicas, clínicas y terapéuticas entre los pacientes jóvenes y los pacientes mayores que viven con VIH/SIDA, pocos estudios han evaluado la eficacia clínica, inmunológica y virológica a la TARVAA en adultos mayores en comparación con adultos más jóvenes (9), ninguno en América Latina. Algunos estudios concluyen que la respuesta es menor en pacientes adultos mayores debido a la lenta recuperación de los linfocitos T CD4+ (10,11), mientras otros evidencian una respuesta en general óptima a la TARVAA independientemente de la edad (12,13).

Comorbilidades como la desnutrición, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica aumentan la susceptibilidad a infecciones oportunistas en pacientes inmunodeficientes con mayor edad (14-16). En uno de los primeros estudios en adultos mayores, del año 1999, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de infecciones oportunistas entre los adultos mayores y los jóvenes viviendo con VIH (14). En un estudio de Nueva York, EE.UU, de 2002, se planteó que la presencia de comorbilidades y los múltiples fármacos asociados al envejecimiento no afectan la respuesta a la TARVAA (15).

Los estudios demuestran que la edad avanzada se asocia con bajos niveles de replicación viral, independientemente del esquema TARVAA usado, el régimen de adherencia y el estadio de la enfermedad (16) y que el buen apego se asocia con mejor respuesta virológica a la TARVAA (17).

La infección por VIH/SIDA es una enfermedad crónica y su respuesta al tratamiento depende de diferencias en el perfil de toxicidad de la TARVAA, interacciones medicamentosas y el impacto de comorbilidades en la progresión del VIH en adultos mayores (18).

Deben reconocerse las oportunidades perdidas para diagnosticar precozmente la infección por VIH/SIDA en los adultos mayores para evitar retrasos en el tratamiento. Los pacientes  $\geq 50$  años de edad viviendo con VIH/SIDA, poseen características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas especiales; conociéndolas se logra un manejo óptimo preventivo y terapéutico en este grupo.

En vista de las pocas investigaciones regionales realizadas en este campo, se estudió la respuesta a la TARVAA en pacientes  $\geq 50$  años de edad viviendo con VIH/SIDA comparándola con la de un grupo control de pacientes  $< 50$  años de edad, en el contexto de una cohorte de pacientes del Hospital Universitario (HUC), Caracas, Venezuela.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, no experimental, de casos y controles evaluando el efecto de la edad en la respuesta a la TARVAA. Aquellos individuos  $\geq 50$  años fueron considerados los casos y los menores de 50 años fueron los controles. El muestreo fue basado en la población de la consulta de VIH del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto del HUC, evaluada entre enero 2005 y junio 2009, como universo, tomando en cuenta la incidencia y prevalencia histórica, previa a dicho período de estudio. Considerando un  $\alpha$  de 0,05, con un nivel de confianza de 95 %, se calculó una muestra representativa de al menos 95 pacientes con edad  $\geq 50$  años (casos) y de al menos 190 individuos con edades  $< 50$  años (controles) a ser incluidos en el estudio. En la selección de los individuos de la muestra se consideró la comparabilidad estadística de los grupos con la excepción de la variable edad que es el elemento de interés que caracteriza a los grupos y su vez variable independiente principal de este estudio.

La información de las historias clínicas fue incluidos en un formulario especial y compilada en una hoja de registro en el programa Microsoft® Office Excel 2007. Se tomaron en cuenta como variables del estudio: número de historia clínica del hospital, edad, sexo, tiempo de evolución del VIH, comorbilidad, uso de drogas y alcohol, hábito sexual, recuento de CD4 y carga viral basal, 6 meses y/o 24 meses. El resumen de las variables cuantitativas se realizó en forma de medias aritméticas y desviaciones estándar ( $\pm$ DE), en tanto que las variables cualitativas se resumieron en forma de porcentajes (%) e intervalos de confianza de 95 % (IC95 %). Se compararon las variables demográficas para excluir diferencias significativas por consecuencia de ellos al inicio del tratamiento antirretroviral, con el fin de comparar el efecto de este en ambos grupos con el objeto de discriminar estadísticamente si el grupo de mayores o iguales a 55 años de edad (casos) difería en cuanto a los desenlaces (*outcomes*) clínicos como consecuencia del tratamiento en comparación con los menores de 55 años (controles). El tratamiento antirretroviral en ambos grupos fue ajustado para hacerlo comparable, es decir, grupos de esquemas similares.

La significancia estadística de las diferencias entre las medias y sus varianzas para los diferentes grupos se realizó con la prueba de *t* de Student y *U* de Mann-Whitney (previa verificación de la normalidad de los

datos para la selección de la prueba con el test de Smirnov-Kolmogorov), para dos grupos (no pareadas y pareadas cuando se comparen los valores en un mismo individuo), así como con la prueba de análisis de varianza (ANOVA) y pruebas pos-test (Bonferroni y Duncan) para 3 o más grupos de datos. Todas las pruebas se realizaron con un nivel de confianza de 95 % (P significativa < 0,05).

La asociación entre las variables cruzadas cualitativas se realizó con un análisis univariado, usando la prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ). Los análisis estadísticos se realizaron con el programa GraphPad Prism v.4.0<sup>®</sup>, Epi-Info v.6.0 y SPSS 10.0<sup>®</sup>.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 311 pacientes, 99 con edad  $\geq 50$  años (adultos mayores, casos) y 212 <50 años (jóvenes, controles). La media de edad de diagnóstico en el grupo de adultos mayores fue de 58,78 años ( $\pm 5,84$ ) y en los jóvenes 30,17 años ( $\pm 7,74$  años) (diferencia de medias de 28,61 años;  $P < 0,001$ ).

En cuanto a las características basales socio-demográficas, en general, no se observaron diferencias significativas entre los grupos. La media del intervalo de tiempo entre el diagnóstico de VIH/SIDA y el inicio de la TARVAA fue de 1 año aproximadamente ( $P = 0,853$ ). No hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución por género, instrucción universitaria, transfusiones sanguíneas y uso de drogas IV entre los grupos ( $P > 0,05$ ). El uso de alcohol fue mayor en el grupo de jóvenes ( $P = 0,003$ ) y la heterosexualidad mayor en los adultos mayores ( $P < 0,001$ ). Para las variables inmunológicas y virológicas basales, tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos ( $P > 0,05$ ), los pacientes de ambos grupos presentaban valores basales promedio de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>, sin diferencias significativas. El recuento de linfocitos T CD4+ al inicio fue 186,94 células/mm<sup>3</sup> ( $\pm 9,83$ ) en los casos y 195,29 células/mm<sup>3</sup> ( $\pm 15,03$ ) en los controles ( $P = 0,637$ ), en tanto que la carga viral fue 162 291,82 copias de ARN/mm<sup>3</sup> (4,78 log) y 163 522,30 copias de ARN/mm<sup>3</sup> (4,76 log), respectivamente ( $P = 0,959$ ).

Más del 65 % de los pacientes se encontraban en etapas avanzadas de la enfermedad, alrededor del 50 % SIDA C3, sin diferencias significativas entre los grupos ( $P = 0,083$ ). Las enfermedades oportunistas más frecuentemente observadas previo a la TARVAA fueron síndrome de desgaste orgánico, infección por

*Pneumocystis jirovecii*, candidiasis oral, tuberculosis, pérdida de peso  $\geq 10$  %, diarrea prolongada y candidiasis esofágica, sin diferencias significativas entre ambos grupos ( $P > 0,05$ ). Se observó mayor frecuencia de linfoma no Hodgkin en los adultos mayores ( $P = 0,001$ ) y predominio de histoplasmosis en los jóvenes ( $P = 0,013$ ) (Cuadro 1). En relación con las comorbilidades, la hipertensión arterial ( $P = 0,001$ ), diabetes mellitus ( $P = 0,001$ ) y artritis reumatoide ( $P = 0,011$ ), fueron más frecuentes en los adultos mayores, mientras que la sífilis ( $P = 0,013$ ) e infección por el virus del papiloma humano ( $P = 0,004$ ), fueron más frecuentes en el grupo de jóvenes (Cuadro 1). En el Cuadro 1 se muestran otras enfermedades oportunistas y comorbilidades que fueron evaluadas, pero en las cuales no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos evaluados en relación con los esquemas de TARVAA inicial ( $P = 0,724$ ) y actual ( $P = 0,393$ ). Los regímenes de TARVAA más usados en ambos grupos fue AZT/3TC/EFV (zidovudina o azitimidina/lamivudina/efavirenz) (32,3 % en los casos y 34,9 % en los controles) y AZT/3TC+LOP/RIT (zidovudina o azitimidina/lamivudina+lopinavir/ritonavir) (11,1 % en los casos y 15,6 % en los controles) ( $P > 0,05$ ).

Se observó mayor frecuencia de efectos adversos como anemia ( $P = 0,008$ ), cefalea ( $P = 0,005$ ), mareos ( $P = 0,001$ ), hipertrigliceridemia ( $P = 0,001$ ) e hipercolesterolemia ( $P = 0,001$ ) en los jóvenes (Cuadro 2). Otros efectos adversos, para los cuales en general no se observaron diferencias significativas entre los grupos, se presentan en el Cuadro 2. Cuando se compararon los efectos adversos de acuerdo a los dos esquemas más comúnmente empleados (AZT/3TC/EFV y AZT/3TC+LOP/RIT), los adultos mayores que recibían AZT/3TC/EFV presentaron mayor frecuencia de anemia ( $P = 0,033$ ), hipertrigliceridemia ( $P = 0,025$ ) y trastornos gastrointestinales ( $P = 0,049$ ) (Cuadro 2). El resto de efectos adversos fue similar en ambos grupos (Cuadro 2), tanto en el esquema AZT/3TC+EFV, como en el AZT/3TC+LOP/RIT (Cuadro 2).

No hubo diferencias significativas en la frecuencia de cambio de TARVAA entre los adultos mayores (33,0 %) y jóvenes (35,4 %) ( $P = 0,685$ ). Sin embargo, en las causas de cambio, la neuropatía periférica ( $P = 0,008$ ) y la interacción con otros medicamentos ( $P = 0,038$ ) fueron más frecuentes en el grupo de pacientes mayores (7,1 % y 2,0 % respectivamente vs 1,4 % y 0,0 %) y la anemia severa en los jóvenes

RESPUESTA A LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Cuadro 1. Ocurrencia de enfermedades oportunistas y comorbilidades (%) previo a la TARVAA, en la población evaluada de pacientes adultos mayores y jóvenes, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas, enero 2005-junio 2009.

Condición (%)	Grupos		P*
	Adultos mayores, Casos (n=99)	Jóvenes, Controles (n=212)	
<b>Enfermedades oportunistas</b>			
Linfoma no Hodgkin	6,1	0,0	0,001
Histoplasmosis	2,0	9,9	0,013
Toxoplasmosis	3,0	9,4	0,061
Síndrome adenomegálico generalizado	0,0	4,2	0,062
Diarrea prolongada	5,1	12,3	0,066
Pérdida de peso $\geq 10$ %	6,1	12,7	0,075
Úlcera herpética anal	1,0	5,2	0,075
Criptosporidiasis	1,0	0,0	0,143
Candidiasis vaginal	0,0	1,9	0,169
Síndrome de desgaste orgánico	30,3	37,7	0,202
Cáncer de cuello uterino	0,0	1,4	0,234
Gastritis por Citomegalovirus	0,0	0,9	0,332
Neuropatía por VIH	0,0	0,9	0,332
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	0,0	0,9	0,332
Polineuropatía periférica	0,0	0,9	0,332
Sarcoma de Kaposi	2,0	3,8	0,414
Criptococosis	2,0	0,9	0,432
Candidiasis esofágica	14,1	11,3	0,479
Infección por Salmonella	0,0	0,5	0,494
Paracoccidiodomicosis	0,0	0,5	0,494
Neumonía recurrente	2,0	3,3	0,530
Neumonía por Pneumocystis jirovecii	19,2	21,7	0,613
Síndrome febril prolongado	2,0	2,8	0,674
Retinitis por Citomegalovirus	2,0	1,4	0,693
Tuberculosis	13,1	14,6	0,725
Herpes simple	3,0	2,8	0,922
Candidiasis oral	15,2	15,6	0,925
Púrpura trombocitopénica idiopática	2,0	1,9	0,936
<b>Comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial	24,2	5,2	0,001
Diabetes mellitus	9,1	0,9	0,001
Infección por virus de papiloma humano	0,0	8,0	0,004
Artritis reumatoide	3,0	0,0	0,011
Sífilis	2,0	9,9	0,013
Artrosis	3,0	0,5	0,062
Asma	4,2	1,0	0,132
Enfermedad cerebrovascular	1,0	0,0	0,143
Hepatitis B	11,3	17,2	0,155
Cardiopatía	2,0	1,4	0,693
Hepatitis C	1,4	1,0	0,768

\*Empleando la prueba de  $\chi^2$  con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher cuando fuese necesario.

(4,7 % vs 0,0 %) (P=0,028), como causas de cambio. La adherencia a la TARVAA fue similar (75,9 % vs 74,7 %), sin diferencias significativas entre los grupos (P=0,316).

A los 6 meses de la TARVAA no se encontraron diferencias significativas en la respuesta inmunológica (P=0,589) y carga viral (CV) en los dos grupos (P=0,530) (Figuras 1 y 2). Los valores promedio de

Cuadro 2. Ocurrencia de efectos adversos según esquema de la TARVAA, en la población evaluada de pacientes adultos mayores y jóvenes, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas, enero 2005-junio 2009.

Esquema	Todos los esquemas (n=311)			AZT/3TC+EFV (n=106)			AZT/3TC+LOP/RIT (n=44)		
	Adultos mayores, Casos (n=99)	Jóvenes, Controles (n=212)	P*	Adultos mayores, Casos (n=32)	Jóvenes, Controles (n=74)	P*	Adultos mayores, Casos (n=11)	Jóvenes, Controles (n=33)	P*
Hipercolesterolemia	9,1	27,4	0,001	18,2	10,4	0,083	7,1	4,2	0,438
Hipertrigliceridemia	10,1	31,6	0,001	19,2	9,4	0,025	7,1	5,7	0,818
Mareos	2,0	18,9	0,001	3,0	4,7	0,698	1,0	4,7	0,187
Cefalea	0,0	7,5	0,005	0,0	1,4	0,764	0,0	1,4	0,764
Anemia	14,1	27,8	0,008	12,1	4,7	0,033	7,1	7,1	0,814
Trastornos gastrointestinales	14,1	23,6	0,055	10,1	3,8	0,049	3,0	6,1	0,380
Insomnio	1,0	4,7	0,099	5,1	3,8	0,826	1,0	0,9	0,571
Acidosis láctica	4,0	1,4	0,146	1,0	0,9	0,571	2,0	0,9	0,807
Neuropatía	15,2	14,2	0,815	9,1	3,8	0,098	4,0	2,4	0,645

\*Empleando la prueba de  $\chi^2$  con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher cuando fuese necesario

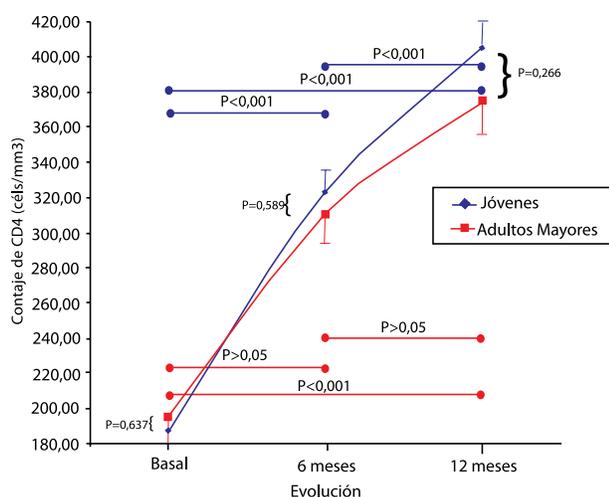


Figura 1. Evolución del conteo de linfocitos T CD4+ (células/mm<sup>3</sup>) como respuesta a la TARVAA, en la población evaluada de pacientes adultos mayores y jóvenes, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas, enero 2005-junio 2009.\*

\*La significancia estadística de las diferencias fue establecida por las pruebas de t de Student y U de Mann-Whitney (comparaciones entre grupos) y con la prueba de ANOVA con pruebas pos-test (Bonferroni y Duncan) (comparación del mismo grupo en el tiempo). Las barras sobre y por debajo de los puntos indican la desviación estándar de la media.

CV a los 6 meses fueron 5 821,08 copias de ARN/mm<sup>3</sup> (2,21 log) y 6 081,92 copias de ARN/mm<sup>3</sup> (2,28 log) para adultos mayores y jóvenes, respectivamente,

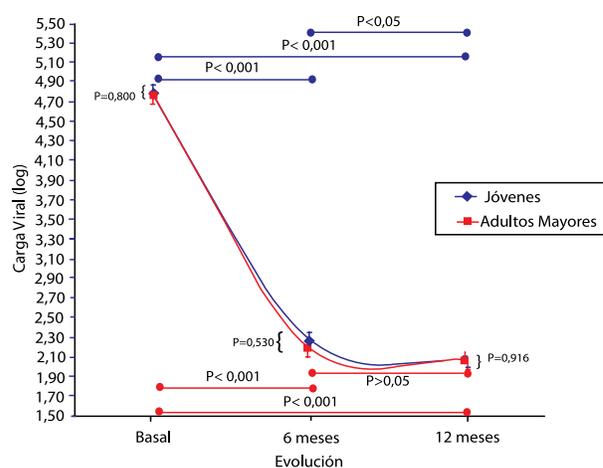


Figura 2. Evolución de la respuesta virológica (carga viral, copias de ARN/mm<sup>3</sup>, en logaritmos) a la TARVAA, en la población evaluada de pacientes adultos mayores y jóvenes, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas, enero 2005-junio 2009.\*

\*La significancia estadística de las diferencias fue establecida por las pruebas de t de Student y U de Mann-Whitney (comparaciones entre grupos) y con la prueba de ANOVA con pruebas pos-test (Bonferroni y Duncan) (comparación del mismo grupo en el tiempo). Las barras sobre y por debajo de los puntos indican la desviación estándar de la media.

sin diferencias significativas (P=0,530) (Figura 2).

A los 12 meses, no se encontraron diferencias significativas entre los valores promedio de linfocitos

## RESPUESTA A LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

T CD4+ y relación CD4/CD8 entre ambos grupos, pero los valores promedio de los T CD8+ fueron significativamente menores en los adultos mayores ( $951,95 \pm 56,95$  células/mm<sup>3</sup>) al compararlos con los jóvenes ( $1\ 104,85 \pm 37,16$  células/mm<sup>3</sup>) ( $P=0,033$ ) (Figura 3). A los 12 meses, los valores promedio de CV fueron de 4 258,11 copias de ARN/mm<sup>3</sup> (2,07 log) y 3 276,11 copias de ARN/mm<sup>3</sup> (2,06 log) para los adultos mayores y los jóvenes, respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa ( $P=0,916$ ) (Figura 2).

Al observar los grupos individualmente, los adultos mayores presentaron un incremento significativo de los valores promedio basales de T CD4+ al compararlos a los 12 meses ( $P<0,001$ ), mientras que los jóvenes incrementaron significativamente los valores promedio basales a los 6 meses ( $P<0,001$ ) (Figura 1).

Más del 85 % de los pacientes tuvieron CV indetectable ( $<50$  o  $<400$  copias de ARN/mm<sup>3</sup>) a los 12 meses, no evidenciándose diferencia estadísticamente significativa por grupos (Cuadro 3).

### DISCUSIÓN

En la muestra estudiada de adultos mayores, se evidenció que 29,30 % de los pacientes fueron del género femenino. Estos datos coinciden con las proyecciones de ONUSIDA y la Organización Mundial de la Salud: de 33 millones de personas que viven mundialmente con VIH, 50 % son mujeres (1). En otros estudios la representación del género femenino ha sido menor (11,19).

La heterosexualidad, predominó en ambos grupos, pero como era de esperar, fue mayor en los pacientes

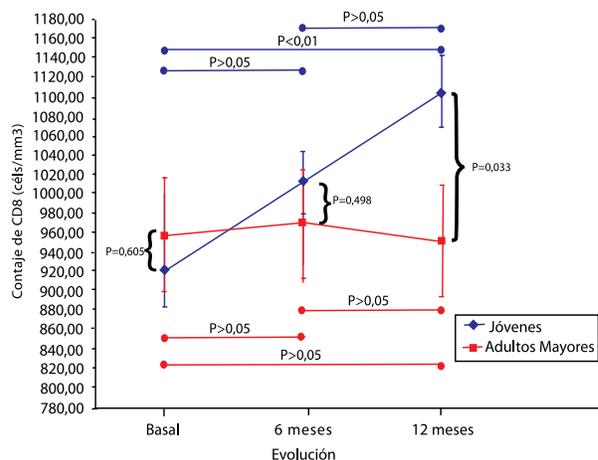


Figura 3. Evolución del conteo de linfocitos T CD8+ (células/mm<sup>3</sup>) como respuesta a la TARVAA, en la población evaluada de pacientes adultos mayores y jóvenes, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas, enero 2005-junio 2009.\*

\*La significancia estadística de las diferencias fue establecida por las pruebas de t de Student y U de Mann-Whitney (comparaciones entre grupos) y con la prueba de ANOVA con pruebas pos-test (Bonferroni y Duncan) (comparación del mismo grupo en el tiempo). Las barras sobre y por debajo de los puntos indican la desviación estándar de la media.

$\geq 50$  años; los hallazgos de estudios previos van desde mayor número de homosexuales tanto en adultos mayores como en jóvenes (17,20), o alto porcentaje de hombres  $\geq 50$  años con orientación heterosexual y bisexual (19).

Tal como se ha encontrado en este estudio, otros investigadores han demostrado que los adultos mayores son más propensos a presentar diabetes

Cuadro 3. Comparación de la carga viral indetectable según el grupo de población evaluada, pacientes adultos mayores y jóvenes, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas, enero 2005-junio 2009.

Carga viral indetectable (%)	Grupo		P*
	Adultos mayores (n=99)	Jóvenes (n=212)	
Tiempo en meses			
6 meses	84	167	0,193
(%)	85,7 %	79,5 %	
12 meses	69	158	0,827
(%)	87,3 %	86,3 %	

\*Empleando la prueba de  $\chi^2$  con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher cuando fuese necesario.

mellitus, hipertensión arterial, enfermedad hepática, pulmonar, vascular, renal y neoplasias malignas, como secuelas comunes del envejecimiento o del uso en el tiempo de tabaco, drogas ilícitas o alcohol (3,21,22). La progresión de la infección por VIH hasta la muerte en pacientes  $\geq 50$  años, no se relaciona solo con la edad sino con la presencia de otros factores comórbidos (17).

En la presente investigación se encontró que el tiempo entre el momento del diagnóstico y el inicio de la TARVAA fue de aproximadamente 1 año, similar a otros estudios (12); contrastando con lo observado por otros autores donde se demuestra una media de 2,13 meses en adultos  $\geq 50$  años de edad, mejor respuesta a la TARVAA y menor ocurrencia de enfermedades oportunistas en el grupo estudiado (23). Las razones de retrasos en el inicio de la TARVAA deben ser estudiadas; se pudieran plantear entre otras cosas, la dificultad en realizar estudios de carga viral y recuento de linfocitos T CD4+, inasistencia y/o colapso de las consultas ambulatorias o lentitud en realización de otros estudios paraclínicos diagnósticos de enfermedades oportunistas o la falta de consejos a los pacientes.

La edad avanzada está asociada con disminución de la funcionalidad hepática del sistema enzimático citocromo P450 así como también disminución de la secreción tubular renal y filtración glomerular (24). La disminución en el peso corporal y total de agua corporal puede incrementar el nivel del fármaco en sangre y tejidos y también incrementa el efecto y toxicidad del mismo; el aumento de grasa corporal, en donde actúan y se depositan drogas liposolubles, puede resultar en disminución inicial de concentraciones en suero y aumento de los efectos adversos (25), contribuyendo al comportamiento impredecible de las interacciones medicamentosas en pacientes de edad avanzada (17).

En los adultos mayores que recibían AZT/3TC/EFV, se observó mayor frecuencia de anemia, hipertrigliceridemia y trastornos gastrointestinales, entre otros efectos adversos, a diferencia del estudio ACTG 5142 (*AIDS Clinical Trials Groups*) donde se concluye que los pacientes con dicho esquema tienen menor frecuencia de hipertrigliceridemia, trastornos gastrointestinales y mayor eficacia al compararlo con el esquema de AZT/3TC+LOP/RTV (26). Sin embargo, siendo este un estudio retrospectivo y cuyo diseño no fue hecho para evaluar específicamente cada esquema de tratamiento en particular, sino en forma general, se requieren mayores estudios para determinar

dichas respuestas específicas de cada esquema.

En el año 2007 en el estudio A5095, se evidenció en 24 a 96 semanas, incremento significativo de todos los niveles de lípidos en los esquemas asociados con efavirenz y triple terapia asociada (27). La guía para manejo de lípidos en pacientes con VIH de 2009 sugiere que la TARVAA basada en no nucleósidos está asociada a alteraciones lipídicas, mayormente con efavirenz que con nevirapina (28).

A nivel mundial, aún existen controversias con respecto al tipo de respuesta a la TARVAA en adultos mayores. En la presente investigación, aun cuando más del 65 % de los pacientes iniciaron TARVAA en etapas avanzadas de la enfermedad, se observó una buena respuesta inmunológica en ambos grupos a los 6 meses de iniciada la TARVAA, siendo menor el incremento de los linfocitos T CD4+ con respecto al valor basal en los adultos mayores, al compararlos con los jóvenes a los 6 meses. Sin embargo, a los 12 meses, el incremento de los T CD4+ fue significativo. Este efecto se ha observado en otros estudios debido a la lenta recuperación inmunológica evidenciada en estos pacientes adultos mayores (29,30), probablemente como reflejo de los efectos de la edad y la disminución de la producción tímica de células linfocitos T naïve (31,32).

Cuando se evaluó la respuesta virológica a la TARVAA en nuestros pacientes, se observaron niveles indetectables de CV a los 6 meses en mayor proporción en los adultos mayores, pero sin diferencia significativa entre ambos grupos a los 6 y 12 meses. Se evidenció un mayor porcentaje de nuestros pacientes adultos mayores con carga viral indetectable (85,7 %) a los 6 meses, que en otros estudios, donde se informó la CV en un rango de indetectabilidad del 67 % a los 6 meses, sin diferencia significativa en ambos grupos (23). Los resultados son similares en otros estudios, donde la mayoría de los pacientes de ambos grupos tenían cargas virales  $< 2,5$  log a los 6 meses (23). En el presente estudio se observaron considerables reducciones de CV a los 6 meses y 12 meses en el grupo de adultos mayores. Estos hallazgos concuerdan con los de otros autores encontrando que los pacientes  $\geq 50$  años evidencian una supresión virológica rápida y sostenida con la TARVAA en comparación con pacientes de menor edad (23). En el estudio COHERE (*The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe*), comparando 5.962 pacientes  $\geq 50$  años de edad con los jóvenes se encontró mejor respuesta virológica pero pobre respuesta inmunológica a la

TARVAA en los adultos mayores (33).

Los factores que explican la buena respuesta a la TARVAA incluyen mayor apego en el grupo de pacientes  $\geq 50$  años que en pacientes jóvenes, circunstancia que parecen atenuar otros factores potencialmente negativos, tales como la inmunosenescencia la cual obedece al efecto aditivo del proceso natural de envejecimiento y la infección por el VIH.

A pesar de la asociación entre la naturaleza deletérea del virus y el estado de inflamación crónica producto de las comorbilidades presentes las cuales podrían obrar en conjunto para acelerar el proceso de inmunosenescencia (34), esta investigación muestra que en el grupo de pacientes estudiados, no se encontraron diferencias significativas en la respuesta inmunológica y virológica comparando los adultos mayores con los jóvenes. El hecho pudiera estar ligado según algunos estudios, al mayor porcentaje de adherencia detectado en la población de adultos mayores (34,35).

En este estudio, primero de esta naturaleza realizado en Venezuela, y uno de los pocos en América Latina, del cual se tiene conocimiento, se identificaron las características demográficas y la respuesta clínica, inmunológica y virológica a la TARVAA en un grupo de pacientes  $\geq 50$  años encontrándose concordancias con lo descrito en la literatura mundial, acerca del comportamiento epidemiológico de los grupos analizados. Esto implica que probablemente los factores descritos son de carácter universal y no relacionados con la ubicación geográfica.

#### REFERENCIAS

1. UNAIDS. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010, UNAIDS, Ginebra, Suiza, 2011.
2. Riskey A, Traslaviña F, Wannan A, Yopez P, Zafra P, Rodríguez Morales AJ. Mortalidad por infección VIH/SIDA en Venezuela, 1996-2007. *Gac Méd Caracas*. 2011;119(3):188-198.
3. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, et al. Aging and infectious diseases: Workshop on HIV infection and aging: What is known and future research directions. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):542-553.
4. Situación de la epidemia de SIDA, América Latina 2006. *Epi Report*. 2006:1-5.
5. MPPS. Estadísticas del Programa Nacional de SIDA/ITS/MPPS. Caracas, Venezuela, 2009.
6. Kovaiou RD, Weiskirchner I, Keller M, Pfister G, Cioca DP, Grubeck-Loeben B. Age-related differences in phenotype and function of CD4+ T cells are due to a phenotypic shift from naive to memory effector CD4+ T cells. *Int Immunol*. 2005;17(10):1359-1366.
7. Pezzotti P, Phillips AN, Dorrucchi M, Lepri AC, Galai N, Vlahov D, et al. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: Longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. HIV Italian Seroconversion Study Group. *BMJ*. 1996;313(7057):583-586.
8. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-860.
9. Manfredi R. HIV infection and advanced age emerging epidemiological, clinical, and management issues. *Ageing Res Rev*. 2004;3(1):31-54.
10. Kaufmann GR, Bloch M, Finlayson R, Zaunders J, Smith D, Cooper DA. The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16(3):359-367.
11. Patterson K, Napravnik S, Eron J, Keruly J, Moore R. Effects of age and sex on immunological and virological responses to initial highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2007;8(6):406-410.
12. Perez JL, Moore RD. Greater effect of highly active antiretroviral therapy on survival in people aged  $\geq 50$  years compared with younger people in an urban observational cohort. *Clin Infect Dis*. 2003;36(2):212-218.
13. Kaplan JE, Roselle G, Sepkowitz K. Opportunistic infections in immunodeficient populations. *Emerg Infect Dis*. 1998;4(3):421-422.
14. Chiao EY, Ries KM, Sande MA. AIDS and the elderly. *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):740-745.
15. Shah SS, McGowan JP, Smith C, Blum S, Klein RS. Comorbid conditions, treatment, and health maintenance in older persons with human immunodeficiency virus infection in New York City. *Clin Infect Dis*. 2002;35(10):1238-1243.
16. Goodkin K, Shapshak P, Asthana D, Zheng W, Concha M, Wilkie FL, et al. Older age and plasma viral load in HIV-1 infection. *AIDS* 2004; 18 Suppl 1:S87-S98.
17. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP Jr. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):684-691.

18. Hidalgo J, Benites C, Nunura J, Dedios M, Martinez L. HAART outcomes in older HIV-infected patients in Lima, Peru. Poster WEPEB088. 4th. IAS Conference on HIV Pathogenesis, Australia. 2007.
19. Nogueras M, Navarro G, Antón E, Sala M, Cervantes M, Amengual M, et al. Epidemiological and clinical features, response to HAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more. *BMC Infect Dis.* 2006;6:159.
20. Grimes RM, Otiniano ME, Rodriguez-Barradas MC, Lai D. Clinical experience with human immunodeficiency virus-infected older patients in the era of effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2002;34(11):1530-1533.
21. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: The D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1632-1641.
22. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS.* 2008;22(18):2409-2418.
23. Cuzin L, Delpierre C, Gerard S, Massip P, Marchou B. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection aged >50 years. *Clin Infect Dis.* 2007;45(5):654-657.
24. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61(3):331-339.
25. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1564-1577.
26. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2095-2106.
27. Shikuma CM, Yang Y, Glesby MJ, Meyer WA 3rd, Tashima KT, Ribaudo HJ, et al. Metabolic effects of protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens given as initial treatment of HIV-1 Infection (AIDS Clinical Trials Group Study A5095). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(5):540-550.
28. Aberg JA. Lipid management in patients who have HIV and are receiving HIV therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38(1):207-222.
29. Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspoles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15(12):1576-1579.
30. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, Perrin L, Opravil M, Vernazza P, et al; Swiss HIV Cohort Study. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):361-372.
31. Haynes BF, Markert ML, Sempowski GD, Patel DD, Hale LP. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol.* 2000;18(1):529-550.
32. Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, Asmuth DM, Gandhi RT, Rodriguez BA, et al; AIDS Clinical Trials Group 384 Team. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin Infect Dis.* 2009;48(3):350-361.
33. Grabar S, Weiss L, Costagliola D. HIV infection in older patients in the HAART era. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(1):4-7.
34. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group, Sabin CA, Smith CJ, d'Arminio Monforte A, Battegay M, Gabiano C, Galli L, et al. Response to combination antiretroviral therapy: Variation by age. *AIDS.* 2008;22(12):1463-1473.
35. Smith C, Weber R, Worm SW, DAD Study Group. Association between modifiable and non-modifiable risk factors. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, Canadá, 2009.

### Conflicto de Intereses

No se declararon.

### Correspondencia:

Prof. Alfonso J. Rodríguez-Morales, MD, MSc, DTM&H, FFTM RCPS(Glasg)

Grupo Infección e Inmunidad, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, La Julita, Comuna Universidad, Pereira 660003, Risaralda, Colombia.

E-mail: alfonsorm@ula.ve