

Título: INCIDENCIA DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN PACIENTES CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. ANÁLISIS POST-HOC DEL ESTUDIO VIVA

Autores: L. Suarez Valdivia¹, T. Elías Hernández¹, N. Espinosa ², L. López Cortés ², P. Viciano ², M.I.Asensio Cruz¹, S. Marín Romero¹, R. Ortega Rivera¹, J.C.Pérez Serena¹, A. Solier López¹, A.I. García Maldonado¹, B. Gómez Rodríguez¹, S. Navarro Herrero³, MP. Serrano Gotarredona³, P. Benedicto Delgado⁴, M.R. Ruiz Serrano de la Espada⁴, C. Fernández García⁴, M.C. Borrego Delgado⁴, J.M. Sánchez Díaz⁵, E. Montero⁶, R. Otero Candelera¹, L. Jara Palomares¹.

¹Neumología. Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

²Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

³Unidad de Radiología Torácica. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

⁴Enfermería. Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

⁵Farmacología. Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

⁶UGC Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Autor para correspondencia: : Dr. Luis Jara Palomares.

Neumología. Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dirección: Av. Manuel Siurot s/n, Sevilla. CP: 41013.

E-mail: luisoneumo@hotmail.com

Fax: 0034-955012190

Teléfono: 0034-667956480.

Apoyo recibido: Beca Neumosur 4/2013. Estudio realizado con la colaboración de Actellion

Título abreviado: la EPOC es una enfermedad prevalente con una elevada morbi-mortalidad. El VIH es una enfermedad que se está cronificando y que tiene una elevada prevalencia de tabaquismo. Planteamos este estudio post-hoc para evaluar la incidencia de EPOC en pacientes con VIH derivados en protocolo de sospecha de hipertensión pulmonar.

Resumen:

Introducción: desde la aparición de la terapia anti-retroviral la supervivencia de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha aumentado considerablemente tomando importancia la aparición de otras patologías crónicas en estos pacientes como puede ser la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Nuestro objetivo fue conocer la incidencia de EPOC en una cohorte de pacientes VIH derivados en un programa de detección de hipertensión pulmonar (HTP).

Material y Métodos: análisis post-hoc, de un prospectivo, pseudo-experimental de pacientes con infección del VIH a los que se les preguntaba por disnea y en caso afirmativo eran derivados a consultas de neumología para despistaje de HTP.

Resultados: desde 2014 hasta 2016, reclutamos un total de 32 pacientes, con un predominio de varones (75%). La disnea según la mMRC (*Medical Reserach Council*) fue grado 1, 2 y 3 en el 37,5%, 43,8% y 18,8%, respectivamente. La prevalencia de tabaquismo fue del 87,1% (intervalo de confianza [IC] 95%: 71-96,4%), y 18 pacientes fueron catalogados de EPOC (62%; IC95%: 42,2 – 79,3%).

Conclusión: la incidencia de EPOC en nuestra serie fue muy superior a la de la población general. Es necesario plantear estrategias de búsqueda activa de EPOC en estos pacientes para un diagnóstico y tratamiento precoz.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH, tabaco.

Keywords: Pulmonary Disease Chronic Obstructive, HIV, tobacco.

INTRODUCCIÓN

La historia natural de los pacientes afectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado sustancialmente desde la llegada del tratamiento antirretroviral. Esta enfermedad ha pasado de ser una situación clínica con un mal pronóstico a corto plazo a convertirse en una enfermedad crónica gracias al diagnóstico precoz y la adherencia al tratamiento anti-retroviral, así como al mejor manejo y control de las infecciones oportunistas mejorando sustancialmente las posibilidades de supervivencia de los pacientes con VIH¹. Con el tratamiento anti-retroviral no sólo ha habido una disminución importante de la morbilidad y mortalidad en las personas infectadas por el VIH si no que estamos presenciando un incremento de patologías en este tipo de pacientes que anteriormente no se observaba. Las enfermedades cardiovasculares

secundarias al tratamiento han emergido como nuevas causas de morbi-mortalidad². El consumo de tabaco en esta población es muy elevado (cerca al 40%), y esto ha generado estrategias de cese de consumo tabáquico en esta población³⁻⁵. Cada vez más se está prestando una mayor atención a otros factores modificables, más allá de la terapia anti-retroviral, que pueden disminuir la morbilidad y mortalidad en esta población de pacientes y uno de estos factores es el tabaquismo.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se caracteriza por unos síntomas respiratorios y una limitación del flujo aéreo persistentes, que se deben a anomalías de las vías respiratorias o alveolares cuasadas generalmente por una exposición importante a partículas o gases nocivos^{6,7} siendo el tabaco el principal causante en nuestro entorno. Según el estudio EPI-SCAN, la prevalencia de tabaquismo en la población española adulta era del 24,6%-32,1%⁸, pero si nos centramos en la prevalencia de tabaquismo actual en pacientes infectadas por el VIH son muchos los estudios recientes que informan de tasas superiores incluso al 40%^{3,4}. Aunque el problema del tabaquismo en los pacientes con VIH ha generado diferentes estrategias y guías, tenemos pocos datos de la incidencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en esta población⁹⁻¹¹. Algunos autores estiman la prevalencia de EPOC en pacientes con VIH hasta en un 25%¹², aunque actualmente se está realizando una revisión sistemática para aportar datos en este sentido (PROSPERO CRD42016052639)¹³. El objetivo principal de nuestro estudio es conocer la incidencia de EPOC en pacientes con VIH derivados por sospecha de hipertensión pulmonar (HTP), en el contexto de trabajo de búsqueda activa de HTP.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: análisis post-hoc de un estudio prospectivo pseudo-experimental de una cohorte de pacientes infectados con el VIH procedente de una consulta monográfica del servicio de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. El periodo de reclutamiento de los pacientes fue desde septiembre del año 2014 hasta septiembre del año 2016. Los pacientes firmaron el consentimiento informado para poder participar en el estudio. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital.

Criterios de inclusión: pacientes con infección del VIH en seguimiento en consultas de enfermedades infecciosas; mayores de 18 años y que hayan aceptado y firmado el consentimiento informado de participación en el estudio.

Criterios de exclusión: Se excluyeron aquellos pacientes menores de 18 años; sin consentimiento informado firmado; cardiopatía grave conocida; paciente con enfermedad respiratoria en situación de hipoxemia o insuficiencia respiratoria conocida bajo tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria y aquellos pacientes ya con un diagnóstico previo de EPOC.

Flujo de pacientes: todos los pacientes fueron evaluados de forma periódica en la consulta monográfica de VIH, y a todos ellos se les preguntaba si presentaban disnea atendiendo a la valoración de la disnea de la Medical Research Council modificada (mMRC)¹⁴. A los pacientes con disnea grado 1 de la mMRC o superior se le derivaba a una consulta de neumología específica para el estudio. Una vez valorado en nuestras consultas se les realizó una anamnesis clínica detallada sobre síntomas respiratorios y se les realizó una espirometría forzada por un personal experto de enfermería respiratoria.

Se catalogó al paciente con EPOC, a todo paciente con antecedente de tabaquismo que presentaba un patrón obstructivo en la espirometría forzada con un cociente del volumen máximo de aire espirado en el primer segundo (FEV1)/ capacidad vital forzada (FCV) <0,70; clasificando la gravedad de la limitación al flujo aéreo basados en el FEV1 post-broncodilatador.

Finalmente se evaluaron el número de exacerbaciones al año, tanto aquellas leves que no requirieron ingresos hospitalarios como las que sí. Finalmente, aplicamos la guía GOLD de la EPOC⁶, analizando la espirometría, junto con la clínica y los antecedentes de exacerbaciones para poder clasificar los pacientes y conocer la gravedad y pronóstico de su EPOC.

Análisis estadístico: expresamos las variables cuantitativas como media (+/- desviación estándar) o mediana (rango o rango intercuartil [IQR]) cuando fue necesario. Los resultados cualitativos se expresaron como valores absolutos y frecuencias. Las proporciones las calculamos mediante el método exacto de Clopper-Pearson con un intervalo de confianza del 95%. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando IBM SPSS Statistics v19.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio 32 pacientes infectados por el VIH fueron derivados desde consultas de enfermedades infecciosas a consultas de neumología por disnea no justificada por otras causas (Figura 1). Hubo un predominio de varones (75%), un 15% con hipertensión arterial y un 9% con diabetes mellitus. Los datos demográficos se muestran en la tabla 1.

Observamos una alta prevalencia de tabaquismo, siendo fumadores el 87,1% (intervalo de confianza [IC] 95%: 71-96,4%) de los pacientes derivados con un índice paquetes/año medio de 43+/-18 paquetes-año (cálculo de paquetes-año: nº de cigarrillos al día multiplicado por el número de años fumando y dividido por 20). En la espirometría forzada, 18 pacientes (62%; IC95%: 42,2 – 79,3%) presentaron criterios de EPOC, con una espirometría forzada con un cociente FEV1/FVC <0,70. Todos los pacientes diagnosticados de EPOC eran fumadores. La mayoría de los pacientes presentaban GOLD 1 y 2 (66,6%), catalogando a 5

pacientes (27,8%) como GOLD 3 y un paciente (5,6%) como GOLD 4. La disnea según la mMRC fue grado 1, 2 y 3 en el 37,5%, 43,8% y 18,8%, respectivamente (Tabla 1). No encontramos asociación entre la disnea referida por los pacientes con la escala mMRC y la clasificación de la espirometría mediante clasificación GOLD ($p=0,487$). Del resto de sintomatología que referían los pacientes con más frecuencia, referían fatiga muscular (60%), dolor torácico de características atípicas (12,5%) y edemas en miembros inferiores (12,5%).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio evidencia una elevada incidencia de EPOC en pacientes con VIH derivados por disnea (62%; IC95%: 42,2 – 79,3%), lo que permite evidenciar la utilidad de una estrategia sencilla en pacientes de alto riesgo. La EPOC es una enfermedad con una elevada morbilidad y mortalidad en todo el mundo¹⁵, y el número de estudios descriptivos se ha incrementado a lo largo de los años¹⁶. La prevalencia de EPOC en España es del 10,2% en la población general con edades comprendidas entre los 40 y 80 años^{8, 17}. Independientemente de los esfuerzos enfocados a mejorar el diagnóstico y manejo de esta patología en la población general, deberían focalizarse esfuerzos a la hora de potenciar un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado en poblaciones de más alto riesgo. La edad media de nuestra serie fue ligeramente inferior a la publicada en el estudio EPI-SCAN⁸ (50,4 vs. 56,6 años).

El tabaco es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EPOC, de la misma forma que sabemos que hay poblaciones con una elevada prevalencia de tabaquismo. Datos de EE. UU. muestran como, mientras en la población general el 19% son fumadores activos¹⁸, en los pacientes con VIH esta prevalencia se incrementa hasta un 40%³⁻⁵. En nuestra serie el porcentaje de fumadores activos fue del 87% (IC 95%: 71-96-4%), aunque hemos de tener en cuenta que estos pacientes venían pre-seleccionados, ya que eran pacientes con disnea. Otro dato interesante es el grado de obstrucción obtenido mediante espirometría forzada. Tanto en los estudios epidemiológicos como en nuestra serie la obstrucción observada en la espirometría es leve o moderada⁸.

La disnea es un síntoma cardinal de la EPOC, y una de las mayores causas de ansiedad e incapacidad que se asocian con esta enfermedad¹⁹. De forma típica, los pacientes con EPOC describen la disnea como una sensación de aumento del esfuerzo por respirar, pesadez en el pecho o falta de aire. Sin embargo, los términos utilizados para describir la disnea pueden variar cultural e individualmente²⁰. La disnea de nuestros pacientes fue predominantemente grado 2 mMRC, aunque como hemos comentado, esta clasificación debería tener en cuenta la subjetividad y variabilidad dentro del mismo paciente.

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones. Primero, el pequeño tamaño de la muestra no permite realizar análisis estadísticos complejos, y nos aporta amplios intervalos de confianza. Esto puede ser debido en parte

a que muchos de los pacientes valorados en la consulta ya estuviesen diagnosticados previamente de EPOC, aunque este dato no podemos afirmarlo ya que no disponemos de los datos. Aún así, el objetivo del trabajo se cumplió en el sentido de que se concienció a los expertos en el manejo de pacientes con VIH de la importancia de la EPOC en esta población, más aún teniendo en cuenta que estamos en una era donde el VIH se está convirtiendo en una enfermedad crónica que requiere de nuevos enfoques. Segundo, en el cuaderno de recogida de datos no se identificaron síntomas que podrían haber aportado más información a nuestro estudio, como pudieron ser los criterios de bronquitis crónica, tos crónica, expectoración... Tercero, la alta prevalencia de tabaquismo y EPOC en nuestra serie puede estar sesgada ya que partimos de una población con un síntoma como es la disnea. La incidencia real de EPOC en esta población no la podemos conocer al partir de una población seleccionada y en un contexto determinado. Aún así este trabajo permite identificar una población de alto riesgo donde diseñar estudios epidemiológicos con diseño apropiado.

CONCLUSIÓN

En nuestra serie la incidencia de EPOC y de tabaquismo fue superior a la de la población general. La cronicidad del VIH debe plantear estrategias en la prevención y tratamiento del tabaquismo y la EPOC. Tras estos datos, deberían plantearse estudios epidemiológicos de envergadura para poder aportar evidencia en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hammer SM, Eron JJ, Reiss P et al. Antiretroviral Treatment of adult HIV infección. 2008 recommendations of international AIDS Society-USA panel. JAMA 2008; 300:555-70.
2. Boccara F. Cardiovascular complications and atherosclerotic manifestations in the VIH-infeted population: type, incidence and associated risk factors. AIDS 2008; 22 (Suppl 3):S19-26.
3. Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR et al. Smoking-related health risks among persons with HIV in the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy clinical trial. Am J Public Health 2010;100:1896–903.
4. Tesoriero JM, Gieryic SM, Carrascal A et al. Smoking among HIV-positive New Yorkers: prevalence, frequency, and opportunities for cessation. AIDS Behav. 2010;14:824–35.
5. Crothers K, Goulet JL, Rodriguez-Barradas MC et al. Impact of cigarette smoking on mortality in HIV-positive and HIV-negative veterans. AIDS Educ Prev. 2009;21(3 Suppl):40–53.
6. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Arch Bronconeumol. 2017 Mar;53(3):128-49.
7. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Eur Respir J. 2017 Mar 6;49(3).

8. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J*. 2010 Oct;36(4):758-65.
9. Lifson AR, Lando HA. Smoking and HIV: prevalence, health risks, and cessation strategies. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012 Sep;9(3):223-30.
10. Niaura R, Chander G, Hutton H et al. Interventions to address chronic disease and HIV: strategies to promote smoking cessation among HIV-infected individuals. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012 Dec;9(4):375-84.
11. Pool ER, Dogar O, Lindsay R et al. Interventions for tobacco use cessation in people living with HIV and AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 13;(6):CD011120.
12. Lalloo UG, Pillay S, Mngqibisa R et al. HIV and COPD: a conspiracy of risk factors. *Respirology*. 2016 Oct;21(7):1166-72.
13. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in the global HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2017 Mar 29;6(1):68.
14. Medical Research Council's Committee on environmental and occupational health. Questionnaire on respiratory symptoms. London: MRC; 1986
15. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55
16. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28: 523-32.
17. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio R et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64: 863-8.
18. CDC. Vital Signs: Current Cigarette Smoking Among Adults Aged ≥ 18 Years -- United States, 2005-2010. *MMWR* 2011; 60:1207-12.
19. Miravittles M, Worth H, Soler-Cataluña JJ et al. The Relationship Between 24-Hour Symptoms and COPD Exacerbations and Healthcare Resource Use: Results from an Observational Study (ASSESS). *COPD*. 2016 Oct;13(5):561-8.
20. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A et al. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Oct;144(4):826-32.

Tabla 1. Características de los pacientes con VIH derivados por disnea.

Varones, n (%)	24 (75%)
Edad, media (rango)	50,42 +/- 8,6 (31- 66)
Peso, kg mediana (rango)	77 +/- 19 (41-139)
Talla, cm (rango)	169 +/- 8,9 (150- 190)
Índice de masa corporal (IMC), kg/cm2 (rango)	26,72 +/- 5,85 (17- 44)
Hipertensión arterial, n (%)	5 (15%)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (9,4%)
Fumadores	27/31 (84%)
IPA media, d.t	43 +/-18
Escala de la mMRC	
Grado 1 de la mMRC	12 (37,5)
Grado 2 de la mMRC	14 (43,8)
Grado 3 de la mMRC	6 (18,8)
EPOC	18/29 (56%)
GOLD 1	4 (22,2%)
GOLD 2	8 (44,4%)
GOLD 3	5 (27,8%)
GOLD 4	1 (5,6%)

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes.

