RELACIÓN ENTRE INFECCIÓN POR VIH Y AFECCIONES INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS INCLUIDAS DENTRO DEL SIDA

✉ Elaine Santana,[1] Violeta Labarta,[2] Tania González[2] y José de la Fuente[1]

[1]*División de Genética de Células de Mamíferos y* [2] *División de Estudios Preclínicos y Clínicos, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Apartado postal 6162, La Habana, Cuba. Telf.:(53-7) 21 8466, 21 8164; Fax: (53-7) 21 8070, 33 8008; E-mail: transg@cigb.edu.cu*

ABSTRACT

Since the human immunodeficiency virus (HIV) was proposed as the cause of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS), many investigations have been conducted to establish the relationship between these two entities. Nevertheless, as also described for other viral diseases, the validity of the Koch's postulates has not been established for the HIV. Although most of the researchers consider that the HIV is the cause of AIDS, few argue that no relationship exists between these two entities. AIDS is characterized in most of the infected people by a debilitation of the immune system, followed by infectious and non-infectious diseases which finally result in patients death. Taking advantage of the exceptionally good conditions found in Cuba for the epidemiology and control of the HIV infection, we studied the incidence of tuberculosis (TB), Kaposi's sarcoma (KS) and epidemic neuropathy (EN) in HIV- (N = 11 004 563) and HIV+ (N = 1 303) individuals between 1986 and 1996. The odd ratio was calculated to compare the incidence of these diseases in HIV infected and non-infected people. The results indicated that for the diseases included in the AIDS (infectious: TB, odd > 22 and non-infectious: KS, odd > 3100), the incidence was higher among HIV infected individuals. For the NE, not included in the AIDS, the incidence in HIV non-infected individuals was higher than in HIV+ (odd = 0.49). These results added new evidences showing that for our study conditions, a cause-effect relationship exists between the HIV infection and the AIDS infectious (TB) and non-infectious (KS) diseases.

Key words: tuberculosis, Kaposi's sarcoma, epidemic neuropathy

Biotecnología Aplicada 1998;15:88-91

RESUMEN

Desde que se propuso al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como causante del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se han realizado múltiples investigaciones para establecer una relación causa-efecto entre estas dos entidades. No obstante, como también ocurre para otras afecciones virales, aún no se ha logrado demostrar claramente la vigencia de los postulados de Koch para el VIH. Aunque la mayoría de los investigadores coinciden con que el VIH es el causante del SIDA, no faltan quienes argumentan la ausencia de una relación entre estas dos entidades. El SIDA se caracteriza, en la mayoría de las personas infectadas, por un deterioro del sistema inmunológico del paciente que conduce a la aparición de afecciones infecciosas y no infecciosas que llevan finalmente a la muerte. Aprovechando las condiciones excepcionales que brinda la epidemiología y el control de la infección por VIH en Cuba, se realizó un estudio sobre la incidencia del sarcoma de Kaposi (SK), tuberculosis (TB) y neuropatía epidémica (NE) en individuos infectados (VIH+) (N = 1 303) y no infectados (VIH-) (N = 11 004 563) por VIH entre los años 1986 y 1996. Se calculó la razón odd para comparar la incidencia de afectados sobre los no afectados con estas entidades, en los individuos infectados y no infectados con el VIH. Encontramos que para aquellas afecciones incluidas en el SIDA había una mayor incidencia en los individuos infectados por VIH (infecciosa: TB, odd > 22; no infecciosa: SK, odd > 3 100). Para el caso de la NE, no incluida dentro del SIDA, se encontró mayor incidencia en individuos no infectados por el VIH (odd = 0,49). Estos resultados aportan nuevas evidencias acerca de la asociación entre la infección por VIH y las afecciones infecciosas y no infecciosas que acompañan habitualmente al SIDA.

Palabras claves: tuberculosis, sarcoma de Kaposi, neuropatía epidémica

Introducción

A partir del reporte en 1981 del primer caso de síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), muchos autores han escrito sobre el tema. En principio se hablaba de una enfermedad restringida a un grupo de personas, los homosexuales masculinos (1), pero esta se extendió rápidamente sin barreras de sexo, raza y edad. A partir de 1983 se hablaba del descubrimiento de un "nuevo" virus como agente causal de una inmunodeficiencia humana, sin poder esclarecerse aún la vigencia de los postulados de Koch para él (2, 3). Un grupo de científicos se abstienen de creer que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

✉ Autor de correspondencia

1. Philpott P. What HIV/AIDS epidemic? Reappraising AIDS 1996;4(7):1-4.

2. de la Fuente J, Rodríguez P, Castro FO, Berlanga J, Riego E, Hayes O *et al.* Los postulados de Koch y la neuropatía epidémica. Biotecnología Aplicada 1997; 14:137-141.

sea el causante del SIDA, considerando que las drogas y el uso del AZT y otros medicamentos sí pueden serlo (1, 4).

Las dimensiones que en los últimos años ha alcanzado esta pandemia han reforzado el interés y esfuerzo dirigidos al estudio de la enfermedad y del VIH como su posible agente causal.

Generalmente, las personas afectadas por el SIDA van desarrollando un determinado cuadro de enfermedades infecciosas y no infecciosas que van acelerando la muerte del paciente. Se hizo un estudio comparativo con enfermedades no infecciosas e infecciosas de pacientes infectados con el VIH contra una población no infectada por el VIH, buscando una explicación a la hipótesis de que el VIH sea o no el agente causal de la enfermedad.

Cuba brinda condiciones excepcionales para la realización de este estudio pues existe un seguimiento de la infección por VIH en gran parte de la población, un buen control sobre los individuos infectados y un sistema de vigilancia epidemiológica que brinda la posibilidad de obtener los datos necesarios (5).

En Cuba la infección por VIH se ha comportado de forma diferente a lo ocurrido en otros países, si tenemos en cuenta las cifras tan bajas de infectados con respecto a la población (Tabla 1). Hasta ahora el patrón de comportamiento muestra que hay una mayor incidencia en las personas de sexo masculino, siendo las edades más comunes entre 18 y 20 años para ambos sexos (Tabla 2). Este comportamiento puede ser explicado si tenemos en cuenta que en Cuba la vía de transmisión más difundida es la sexual y que en estas edades es muy frecuente el cambio de pareja (6).

En estudios epidemiológicos anteriores se ha dividido la isla en dos zonas para mostrar la distribución de los casos por provincias y de esta forma determinar las regiones de mayor riesgo y dilucidar sus causas. Se vio entonces que la zona 1 que comprendía a las provincias occidentales tenía una mayor frecuencia de seropositivos (5, 6). En esto ha incidido el que en dicha zona se localizan un gran número de homosexuales que inicialmente contribuyeron a la propagación de la enfermedad a través de sus contactos (6).

Desde los primeros años en que aparece la enfermedad se siguió una política de pesquisajes masivos de la población para detectar los casos positivos incluyendo embarazadas, donantes, personal que regresa del extranjero y personas con enfermedades de transmisión sexual (7). El uso de drogas intravenosas como vía de contagio tiene poco peso en Cuba, pues esta práctica quedó casi totalmente eliminada de nuestro país.

En este trabajo se presentan evidencias epidemiológicas a favor de que existe una asociación entre la infección por VIH y el SIDA, basadas en los cálculos de la razón odd para la incidencia de una complicación infecciosa, la tuberculosis (TB), y una no infecciosa, el sarcoma de Kaposi (SK), en individuos infectados por el VIH, con respecto a la población de no infectados, comparada con la de una afección no incluida en el SIDA, la neuropatía epidémica (NE).

Tabla 1. Número de casos VIH+, porcentaje por sexo y tasa respecto a la población.

Sexo	Número de casos VIH+	Porcentaje	Tasa (x 10^5 habitantes)
Masculino	929	71,3	16,8
Femenino	374	28,7	6,2
Total	1 303	100	11,8

Materiales y Métodos

Se trabajó con datos de 1 303 individuos infectados con el VIH, identificados hasta junio de 1996, obtenidos del Registro Nacional de VIH+. Con la información obtenida del Centro Nacional de Estadísticas, del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), se analizaron las cifras de la población por sexo, y se tomaron los datos hasta marzo de 1996, lo cual reportó una población en el país de 11 005 866 personas.

Se utilizaron también los datos de SK, NE y TB, analizando para cada caso diferentes años en población VIH+ y VIH-. Se asumió que son VIH- los que no hayan sido detectados como VIH+ en los pesquisajes. Las fuentes usadas corresponden al Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), datos publicados sobre la NE en Cuba (8) y al Departamento de Epidemiología del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), respectivamente.

Análisis de las enfermedades

La TB se encuentra dentro de las enfermedades oportunistas relacionadas con el SIDA, ocupando el segundo lugar en orden de frecuencia entre las enfermedades indicadoras de SIDA (6). La morbilidad por TB había disminuido progresivamente en Cuba desde 1970, de 30,4 por 10^5 habitantes hasta 4,7 por 10^5 habitantes en 1991, pero a partir de 1992 ha experimentado un ligero aumento en las tasas (Tabla 3).

Se escogió también para el estudio el SK por ser una enfermedad no infecciosa relacionada con el SIDA que se encuentra entre aquellas que pueden dar un diagnóstico presuntivo de infección con VIH. Es característico de nuestro país una baja incidencia de esta enfermedad (6).

La NE fue el nombre dado a la epidemia que azotó a nuestro país entre los años 1991-1993, con

3. Duesberg PH. Inventing the AIDS virus. Regnery Publishing, Inc. Washington, USA 1996.

4. Cohen J. Fulfilling Koch's postulates. Science 1994;266:1647.

5. Pérez J, Torres R, Joanes J, Lantero M, Arazoza H. HIV in Cuba. Médecine Biologie Environnement 1995;23(2): 249-256.

6. Pérez J, Torres R, Joanes J, Terry H. HIV infection in Cuba. AIDS and HIV-Infektionen 1993;8:1-9.

7. Torres R, Joanes J, Carreras L, Pérez J, Hernández O, Marrero A *et al.* La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la tuberculosis en Cuba. Bol Oficina Sanit Panam 1995; 119(1): 66-73.

8. Autores varios. Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 1995.

Tabla 2. Estadígrafos de posición y dispersión de la edad en pacientes VIH+.

Sexo	Número	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar
Masculino	929	26,9	25,0	20,0	9,5
Femenino	374	23,8	22,0	18,0	8,8
Total	1303	26,0	24,0	20,0	9,4

Tabla 3. Tasa de tuberculosis por año en población VIH- y casos VIH+.

Año	Población VIH- tasa x 10^5 habitantes	VIH+ tasa x 10^5 casos (número de casos)
1992	5,79	80 (1)
1993	7,16	840 (11)
1994	14,05	2150 (28)
1995	13,45	1230 (16)

Fuente: Departamento de Epidemiología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí".

características peculiares que hicieron clasificarla como una enfermedad emergente (2, 8-10). Escogimos la NE para nuestro estudio por ser una enfermedad no relacionada con el SIDA que nos podría servir como control para nuestros análisis.

Las Tablas 3, 4 y 5 muestran la información encontrada sobre estas entidades en población VIH- y en casos VIH+. En los casos en que el dato se encontró por año, se refiere solamente al total de casos nuevos por año. Comparamos la incidencia para cada año en el caso de la TB y el SK y la incidencia total para el caso de la NE.

En las entidades en que no contamos directamente con el total de casos, lo calculamos a partir de la tasa, considerando que esta se refería al total de la población empleada en el estudio. En los pacientes VIH+ se contempló como año de padecimiento de la entidad, el año de infestación con el virus.

Tabla 4. Tasa de sarcoma de Kaposi por año en población VIH- y casos VIH+.

Año	Población VIH- tasa x 10^5 habitantes	VIH+ tasa x 10^5 casos (número de casos)
1988	0,0872	230 (3)
1990	0,1038	80 (1)

Fuente: Departamento de Investigaciones, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

Tabla 5. Tasa de neuropatía epidémica por edades en población VIH- y casos VIH+.

Edades	Población VIH- tasa x 10^5 habitantes	VIH+ tasa x 10^5 casos (número de casos)
< 15	4	0
15-19	84	0
20-24	184	150 (2)
25-44	484	0
45-64	640	0
> 65	216	0
Total	312	2

Fuente: Referencia 8.

Análisis estadístico

Para los casos VIH+ se calculó la frecuencia y porcentaje por sexo y la tasa que esto representa con respecto a toda la población (Tabla 1). Se calcularon los estadígrafos de posición y dispersión de la edad en general y diferenciando por sexo (Tabla 2), además de la frecuencia y el porcentaje de casos infectados por VIH para cada una de las entidades de interés (Tabla 6). No siempre se emplearon los mismos años pues se tomaron aquellos para los que se tenía toda la información (Tabla 6).

Se construyeron las tablas de doble entrada formadas en las columnas por el padecimiento o no de la entidad en estudio, y en las filas por los casos VIH+ y la población VIH- (Tablas 7-9). Se calculó el coeficiente lambda como medida de asociación entre las variables y la razón odd, para comparar la incidencia de afectados sobre los no afectados con estas entidades en los individuos infectados y no infecta-

9. The Cuban Neuropathy Field Investigation Team. Epidemic optic neuropathy in Cuba: clinical characterization and risk factors. The New England J of Medicine 1995;333:1176-1182.

10. Musacchio A, Herrera L, Rodríguez P, Álvarez R, González Griego M, Pentón E *et al.* Humoral immunological response of patients with epidemic neuropathy against a virus isolated from the cerebrospinal fluid of a clinical case. Biotecnología Aplicada 1994;11:151-159.

Tabla 6. Número de casos VIH+ en los que se diagnosticaron las entidades estudiadas.

Entidad	Número (por ciento del total de casos VIH+)
Tuberculosis (TBE,TBG, TBP)	61 (4,7)[a]
Sarcoma de Kaposi	6 (0,5)[b]
Neuropatía epidémica	2 (0,15)

[a]Se recogen los casos diagnosticados entre 1986 y 1995. Para nuestro análisis se empleraron sólo los reportados entre los años 1992 y 1995 (Tabla 3).
[b]Se recogen los casos diagnosticados entre 1986 y 1992. Para nuestro análisis se empleraron sólo los reportados en los años 1988 y 1990 (Tabla 4).
TBE: tuberculosis extrapulmonar. TBG: tuberculosis ganglionar. TBP: tuberculosis pulmonar.

Tabla 7. Razón odd obtenida por año al analizar la incidencia de tuberculosis en población VIH- y en casos VIH+.

	Tuberculosis+	Tuberculosis-	Total	Razón odd
		1992		
VIH+	1	776	777	
VIH-	637	11 004 452	11 005 089	
Total	638	11 005 228	11 005 866	22,3
		1993		
VIH+	11	798	809	
VIH-	788	11 004 269	11 005 057	
Total	799	11 005 067	11 005 866	192,5
		1994		
VIH+	28	810	838	
VIH-	1 546	11 003 482	11 005 028	
Total	1 574	11 004 292	11 005 866	246,0
		1995		
VIH+	16	818	834	
VIH-	1 480	11 003552	11 005 032	
Total	1 496	11 004370	11 005 866	145,4

dos (11). Se utilizó el sistema estadístico SPSS para Windows versión 6.0.

Resultados y Discusión

Desde 1986 hasta el 27 de junio de 1996 se habían detectado en Cuba 1 303 casos VIH+ de los cuales 491 habían desarrollado la enfermedad y 332 habían muerto por esta causa (Tabla 10).

El coeficiente lambda para todos los casos estudiados reportó un valor cercano a 1 (entre 1,000001 y 1,00313), lo cual evidencia una alta asociación entre las variables estudiadas.

En el caso de la TB, para todos los años estudiados, la razón odd obtenida fue mucho mayor que 1 (1992: odd = 22,3; 1993: odd = 192,5; 1994: odd = 246,0; 1995: odd = 145,4; Tabla 7). Esto indica que hay una mayor incidencia de TB en los casos infectados con VIH que en los casos no infectados. Los individuos infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad porque su sistema inmune no es capaz de responder a esta agresión. El desarrollo o no de la enfermedad depende del grado de inmunodepresión causada por el virus y de la prevalencia de infección tuberculosa en la población (7).

Al analizar los datos de SK para todos los años estudiados, la razón odd obtenida fue también mucho mayor que 1 (1988: odd = 22 187,8; 1990: odd = 3 100,8; Tabla 8). Esto indica que hay una mayor incidencia de SK en los casos infectados con VIH que en los casos no infectados.

En la NE la razón odd fue igual a 0,49; ello indica que, a diferencia de los casos anteriores, hay una mayor incidencia de NE en los casos no infectados con VIH que en los casos infectados (Tabla 9).

En las afecciones relacionadas con el SIDA analizadas (TB y SK), se obtuvo una mayor incidencia en los individuos infectados por el VIH. Para el caso de la NE, no relacionada con el SIDA, por el contrario se obtuvo una mayor incidencia en los individuos no infectados con el VIH, lo cual evidencia que la relación con el VIH sólo existe para aquellas enfermedades incluidas dentro del SIDA.

Algunos autores proponen que la causa de las enfermedades incluidas en el SIDA no es el VIH, sino el uso del AZT o el consumo de drogas (3). En Cuba el AZT se ha empleado solo para el tratamiento de individuos infectados con VIH (J. Joanes, comunicación personal).

Según estos resultados y teniendo en cuenta las condiciones del estudio, se demuestra que existe una relación entre la infección por VIH y las afecciones del SIDA estudiadas. Estas evidencias apoyan la existencia de una relación causa-efecto entre la infección por VIH y las afecciones del SIDA infecciosa (TB) y no infecciosa (SK) estudiadas.

Recibido en marzo de 1997. Aprobado en enero de 1998.

Tabla 8 . Razón odd obtenida por año al analizar la incidencia de SK en población VIH- y en casos VIH+.

	Sarcoma de Kaposi+	Sarcoma de Kaposi-	Total	Razón odd
		1988		
VIH+	3	248	251	
VIH-	6	11 005767	11 005 773	
Total	9	11 005 857	11 005 866	22 187,8
		1990		
VIH+	1	355	356	
VIH-	10	11 005 716	11 005 726	
Total	11	11 005 855	11 005 866	3 100,8

Tabla 9 . Razón odd obtenida al analizar la incidencia de NE en población VIH- y en casos VIH+.

	NE+	NE-	Total	Razón odd
VIH+	2	1 301	1 303	
VIH-	34 336	10 970 227	11 004 563	
Total	34 338	10 971 528	11 005 866	0,49

Tabla 10. Número de casos VIH+, con SIDA y muertos por SIDA por año en Cuba.

Año de diagnóstico	VIH+	SIDA	Muertes debido a SIDA
1986	99	5	2
1987	75	11	4
1988	93	14	6
1989	121	14	5
1990	140	29	23
1991	183	37	17
1992	175	70	32
1993	102	82	59
1994	111	101	62
1995	97	107	77
1996 (junio)	107	21	45
Total empleado en el análisis	1 303	491	332
1996 (diciembre)	274	-	124
Total hasta diciembre 1996	1 470	-	411

Fuentes: Registro Nacional de VIH+ y referencia 12.

Agradecimientos

Queremos agradecer la colaboración prestada por los doctores Carlos Duarte (Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología), Héctor Díaz (Laboratorio de la Defensa Civil), José Joanes (Sanatorio Santiago de las Vegas), María del Carmen Barroso y Martha Lezcano (INOR) y Félix Dickenson y Jorge Pérez (IPK).

11. Linares G. Análisis de datos. Editorial del Ministerio de Educación Superior, La Habana, 1990.

12. de la Osa J. No subestimar al SIDA. Periódico Granma 1997: Miércoles 22 de enero: 8.