

## Intoxicaciones agudas en pacientes VIH: factores relacionados con la necesidad de ingreso

### *Acute poisonings in patients with human immunodeficiency virus infection: factors related to need for admission*

Alejandra Losada<sup>1</sup>, Jordi Puiguirguer<sup>2</sup>, Emilio Salgado<sup>1</sup>, Gabriel Vallecillo<sup>3</sup>, Marc Xipell<sup>1</sup>, Alexis Inciarte<sup>4</sup>, Rafael Perelló<sup>1</sup>

En pacientes infectados por el VIH, las drogas de abuso (DA) son un problema de salud pública. Muchas de estas drogas son usadas por hombres que tienen sexo con hombres (HSH), en fiestas sexuales, actividad conocida como *chemsex*<sup>1</sup>, sin apenas medidas de protección, por estar precisamente bajo los efectos de estas DA. Algunas DA, como la anfetamina y la cocaína, pueden producir afectaciones médicas y psiquiátricas (hipertensión arterial, accidente cerebral vascular, paranoia, depresión y comportamiento violento, entre otros) debido a sus efectos dopaminérgicos<sup>2</sup>. Estos efectos pueden exacerbarse más todavía en pacientes en tratamiento con antirretrovirales de alta eficacia (TARAE), asociados a potenciadores como el cobicistat, el cual potencia la farmacocinética de los fármacos y las DA que se metabolizan por la vía enzimática del citocromo P450, con los consiguientes riesgos de interacción<sup>3</sup>. Sin embargo, todavía está por aclarar si esto se asocia a un peor pronóstico en la práctica clínica diaria.

Con objetivo de identificar el tipo de DA que producen intoxicación aguda (IA) en pacientes VIH atendidos en un servicio de urgencias hospitalario (SUH), así como los factores de ingreso hospitalario y de mal pronóstico, se realizó un estudio observacional y unicéntrico, en un hospital terciario de Barcelona, con una cohorte activa de 6.500 pacientes/año. El periodo de inclusión fue del 1 de octubre de 2018 al 31 de octubre de 2019. Se recogieron las variables de sexo, edad, comorbilidades, orientación sexual, uso de drogas (cocaína, benzodiazepinas –BDZ–, cannabis, ketamina, anfetamina, opioides, GHB, mefedrona, nitratos), TARAE, recuento de linfocitos CD4, carga viral de RNA del VIH-1 en plasma, coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), trastornos psiquiátricos, práctica de *chemsex*, motivo del consumo de drogas (lúdico o autolítico), ingreso hospitalario, ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad a los 30 días. Las DA y las IA fueron definidas según los criterios de la OMS<sup>4</sup>. El diagnóstico final de IA fue realizado por los médicos tratantes y por los investigadores del estudio tras revisar los casos en base a datos clínicos y analíticos. Las anfetaminas y sus derivados (metanfetamina, catinonas sintéticas, etc.) se incluyeron como único grupo, ya que el manejo clínico de su IA es similar<sup>5</sup>. Los trastornos psiquiátricos fueron incluidos si cumplían los

criterios del DSM-V<sup>6</sup>. Las pruebas de detección de drogas se realizaron por inmunoensayo (DRI<sup>®</sup>; Abbott Diagnostics, Texas, EE.UU.), y la confirmación y detección de interferencia mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC-MS) (Agilent 5975/68901, Santa Clara, CA, EE.UU.)<sup>7</sup>. Se usó un método específico para la detección de gamma hidroxibutirato (GHB) cuando se sospechó su consumo<sup>8</sup>. Mediante el paquete estadístico, SPSS versión 20.0 (Chicago, IL, EE.UU.), las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y las variables continuas como mediana y rango intercuartil. Se utilizó la prueba t de Student o la prueba U-Mann Whitney para evaluar la relación entre las variables cuantitativas, y la de ji cuadrado para variables cualitativas.

Incluimos 163 pacientes. La edad mediana fue de 37 (31-43) años, 153 eran hombres (94%) y 110 (37%) eran HSH. Sesenta pacientes (37%) padecían trastornos psiquiátricos previos, principalmente esquizofrenia, depresión y ansiedad, y todos estaban bajo tratamiento psiquiátrico (Tabla 1). 142 pacientes (81%) estaban con TARAE, fundamentalmente con inhibidores de la integrasa (67%). El 20% de ellos (n = 32) recibió terapia potenciada con cobicistat.

Las DA más consumidas fueron la anfetamina en 82 pacientes (50%), GHB en 76 (47%) y la cocaína en 72 (44%) (Tabla 2). La principal causa de consumo fue con finalidad recreativa en 99 pacientes (61%), y en 82 pacientes (50%) las drogas estaban en contexto de práctica de *chemsex*.

Los factores asociados con el ingreso hospitalario en el análisis univariable fueron el consumo de BDZ (p = 0,002), el régimen de TARAE no potenciado (p = 0,045) y el uso de DA no relacionado con *chemsex* (p = 0,001). En el análisis multivariable, solo el consumo de BDZ se asoció a ingreso hospitalario [p = 0,001, OR 3,77 (IC 95%; 1-13)] (Tabla 3).

Dieciocho pacientes requirieron ingreso en la UCI, y la mortalidad a los 30 días fue del 2% (3 pacientes). En todos hubo policonsumo de DA: anfetamina más cannabis, cocaína más GHB y cocaína más anfetamina. No se encontró asociación entre el tipo de fármaco y otras variables estudiadas con la admisión en UCI y la mortalidad.

Los estudios realizados indican un mayor consumo de drogas recreativas en Europa en pacientes con VIH frente a la población general, especialmente cannabis, cocaína, anfetaminas y el éxtasis líquido<sup>9</sup> (GHB). La anfetamina fue la droga más utilizada en nuestra serie, con una prevalencia del 50%. Esto podría deberse a que el área de influencia de nuestro hospital abarca una amplia zona lúdica de locales frecuentados por HSH, con consumo de anfetamina asociado a *chemsex*. Los resultados difieren de un estudio anterior de nuestro grupo<sup>10</sup>, en el que la cocaína fue la DA más consumida en el contexto de *chemsex*. Esto podría explicarse por lo citado anteriormente de las zonas de ocio y por el aumento del tamaño de la muestra. Encontramos un mayor policonsumo, hasta en un 44% de los pacientes, en comparación con el 22% descrito por Sewell *et al.*<sup>11</sup>. Dicho policonsumo conlleva un aumento de consultas en los SUH, en ocasiones con consecuencias fatales<sup>12</sup>. Nuestros datos mostraron un mayor consumo de GHB en hombres, probablemente porque la población homosexual era predominante en nuestro estudio, en comparación con los realizados en la población heterosexual<sup>13</sup>.

Las IA por BDZ fueron un predictor de ingreso hospitalario, probablemente porque estas IA se produjeron en contexto de intento autolítico, y por tanto los pacientes requirieron ingreso final en psiquiatría. El diazepam fue la BDZ más consumida, a diferencia de otros estudios en los que fue el clonazepam (estudio europeo Euro-DEN, realizado en población general)<sup>14</sup>. Los pacientes con trastornos psiquiátricos tienen mayor riesgo de eventos cardíacos en caso de uso concomitante de psicoestimulantes y sustancias psicotrópicas, como los antipsicóticos, con una conocida cardiotoxicidad<sup>15</sup>. El uso crónico de BZD está asociado a mayor riesgo de deterioro neurocognitivo en pacientes con VIH, y sería importante explorar alternativas terapéuticas a las BDZ cuando estos pacientes las requieran<sup>16</sup>, y evitar su prescripción por el riesgo de aumento de IA<sup>17</sup>.

El análisis univariable, acerca de TARAE potenciado con cobicistat, mostró que este subgrupo presentó un

**Tabla 1.** Datos epidemiológicos, clínicos y de abuso de drogas de los pacientes incluidos en el estudio clínico

	n (%)
Años [Media (años)]	37 (8)
Sexo (masculino)	172 (94)
Recuento total de CD4 (células/ $\mu$ l) [mediana (RIC)]	620 (450-834)
Carga viral de HIV (copias/ml) [mediana (RIC)]	2013 (408-11.290)
Antec. psicossomáticos	67 (37)
TARAE	158 (87)
HSH	124 (72)
Coinfección VHC	33 (18)
Finalidad recreativa	96 (95)
Ingreso en UCI	20 (11)
Mortalidad	3 (2)
Chemsex	95 (52)

TARAE: tratamiento antirretroviral de alta eficacia; UCI: unidad de cuidados intensivos; RIC: rango intercuartil; VHC: coinfección por el virus de la hepatitis C; HSH: hombres que tienen sexo con hombres.

**Tabla 2.** Drogas de abuso

Drogas de abuso	n (%)
Anfetamina	82 (50)
GHB	76 (47)
Cocaína	72 (44)
Benzodiacepinas	17 (10)
Opioides	17 (10)
Ketamina	15 (9)
Cannabis	13 (8)
Nitritos ( <i>poppers</i> )	9 (6)
Mefedrona	4 (2,5)

GHB: gammahidroxibutirato.

peor pronóstico, con mayor tasa de hospitalización ( $p = 0,04$ ), pero el análisis multivariado no mostró significación estadística. Esto puede deberse al bajo número de pacientes con cobicistat ( $n = 32$ ) y con ello una menor potencia estadística de la muestra.

Las limitaciones de nuestro estudio fueron el ser unicéntrico, la exclusión de las IA por alcohol, la posibilidad de pacientes no diagnosticados de IA por GHB por el estrecho margen entre su consumo y su detección analítica, la no distinción entre diferentes familias de anfetaminas y la exclusión de las IA involuntaria con finalidad de robo o abuso sexual. En algunos pacientes se desconocía el TARAE, al no ser tratados en nuestro centro. Con todo, nuestra serie

**Tabla 3.** Factores relativos a las drogas de abuso asociados a ingreso hospitalario y en unidad de cuidados intensivos (UCI)

	Factores asociados con el ingreso en UCI (n = 163)		Factores asociados con el ingreso en el hospital (n = 163)	
	Univariado	OR (IC 95%)	Univariado	Multivariado
Práctica <i>chemsex</i>	0,59 (0,21-1,61) $p = 0,30$		1,1 (1,02-1,2) $p = 0,01$	0,33 (0,84-1,33) $p = 0,12$
Consumo de BZD	0,84 (0,55-1,29) $p = 0,33$		4,2 (1,66-11,09) $p = 0,002$	3,7 (1-13,54) $p = 0,04$
Consumo de cocaína:	0,59 (0,213-1,682) $p = 0,96$		1,31 (0,92-1,79) $p = 0,12$	
Consumo de amfetaminas	1,91 (0,763-6) $p = 0,14$		0,86 (0,32-2,27) $p = 0,77$	
Consumo de GHB	0,9 (0,33-2,46) $p = 0,84$		1 (0,34-2,90) $p = 0,10$	
Consumo de ketamina	0,55 (0,06-4,46) $p = 0,57$		1,1 (1,05-1,17) $p = 0,20$	
Consumo de opioides	1,07 (0,22-5,177) $p = 0,99$		2,1 (0,67-6,85) $p = 0,20$	
TARAE no potenciado	0,21 (0,02-1,69) $p = 0,11$		1,1 (1-1,2) $p = 0,04$	0 $p = 1,0$
Policonsumo de drogas	1,30 (0,48-3,47) $p = 0,59$		0,84 (0,92-1,12) $p = 0,73$	

GHB: gammahidroxibutirato; TARAE: tratamiento antirretroviral de alta eficacia; BZD: benzodiacepinas.

aporta datos nuevos sobre la IA en pacientes VIH en España, a tener en cuenta en su asistencia en urgencias.

## Bibliografía

- Latini A, Dona' MG, Alei L, Colafigli M, Frasca M, Orsini D, et al. Recreational drugs and STI diagnoses among patients attending an STI/HIV reference clinic in Rome, Italy. *Sex Transm Infect.* 2019;95:588-93.
- Urbina A, Jones K. Crystal methamphetamine, its analogues, and HIV infection: medical and psychiatric aspects of a new epidemic. *Clin Infect Dis.* 2004;38:890-4.
- Kumar S, Rao PS, Earla R, Kumar A. Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11:343-55.
- Organización Mundial de la Salud. Glosario de términos de alcohol y drogas. (Consultado 27 Febrero 2014). Disponible en: [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/lexicon\\_alcohol\\_drugs\\_spanish.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/lexicon_alcohol_drugs_spanish.pdf).
- Roset C, Gomila I, Elorza MA, Puiguirguer J, Lecina MA, Tuero G, et al. Amphetamine and methamphetamine poisonings attended in hospital emergency departments: clinical features and the usefulness of laboratory confirmation. *Emergencias.* 2020;32:26-32.
- American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-V. Madrid. Ed Panamericana; 2013.
- Barceló B, Gomila I, Rotolo MC, Marchei E, Kyriakou C, Pichini S, et al. Intoxication caused by new psychostimulants: analytical methods to disclose acute and chronic use of benzofurans and ethylphenidate. *Int J Legal Med.* 2017;131:1543-53.
- Elian AA. A novel method for GHB detection in urine and its application in drug-facilitated sexual assaults. *Forensic Sci Int.* 2000;109:183-7.
- Fuster-Ruiz de Apodaca MJ, Castro-Granel V, Garin N, Laguía A, Jaén Á, Iniasta C, et al. Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2019;14:e0211252.
- Perelló R, Aused M, Saubí N, Quirós C, Blanco JL, Martínez Rebollar M, et al. Acute street drug poisoning in the patient with human immunodeficiency virus infection: the role of chemsex. *Emergencias.* 2018;30:405-7.
- Sewell J, Miltz A, Lampe FC, Cambiano V, Speakman A, Phillips AN, et al. Poly drug use, chemsex drug use, and associations with sexual risk behaviour in HIV-negative men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J Drug Policy.* 2017;43:33-43.
- Galicia M. Efectos adversos agudos en usuarios de drogas sintéticas en España. *Emergencias.* 2020;32:7-8.
- Syde VL, Brekke M, Grimsrud MM, Persett PS, Heyerdahl F, Hovda KE, et al. Gender differences in acute recreational drug toxicity: a case series from Oslo, Norway. *BMC Emerg Med.* 2019;19:29.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2020), Drug-related hospital emergency presentations in Europe: update from the Euro-DEN Plus expert network, Technical report, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- Korkmaz H, Korkmaz S. Hearts and Minds: Real-Life Cardiotoxicity With Clozapine in Psychosis. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39:694.
- Saloner R, Grelotti DJ, Tyree G, Sundermann EE, Ma Q, Letendre S, et al. Benzodiazepine Use Is Associated With an Increased Risk of Neurocognitive Impairment in People Living With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;82:475-82.
- Lyphout C, Yates C, Margolin ZR, Dargan PI, Dines A, et al. Presentations to the emergency department with non-medical use of benzodiazepines and Z-drugs: profiling and relation to sales data. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;77:77-85.

Filiación de los autores: <sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Son Espases, Mallorca, España. <sup>3</sup>Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>4</sup>Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona, España.

Correo electrónico: rperello@clinic.cat

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación al presente artículo.

Contribución de los autores, financiación y responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado su autoría, la no existencia de financiación externa y el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Clínic de Barcelona. Se obtuvo un consentimiento verbal y por escrito.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Editor responsable: Guillermo Burillo Putze.

Correspondencia: Rafael Perelló. Servicio de Urgencias. Hospital Clínic. Villarroel 170. 08036 Barcelona, España.