

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”

INFECCIONES RESPIRATORIAS EN PACIENTES CON VIH/SIDA. IPK. 2018.

Autora: Dra. Yunia Leicea Beltrán

Especialista en Pediatría Grado I

Tutor: Dr. Daniel González Rubio, MsC, DrC.

Especialista Medicina Interna Grado II.

Asesor: Dr. Osvaldo Castro Peraza, MsC.

Especialista Medicina Interna Grado II.

**Tesis para optar por el Título Máster en Infectología y Enfermedades
Tropicales**

2019

“Es mejor cojear en el camino que avanzar a grandes pasos fuera de él. Pues quién cojea en el camino, aunque avance poco, se acerca a la meta, mientras que quien va fuera de él, cuanto más corre, más se aleja”

San Agustín.

DEDICATORIA

A la sólida retaguardia de mi vida, constituida por mi amada y esforzada madre Rosa, mi espectacular papá Luis Manuel (Tato), mi especial hermana Keila y mi sobrinito Eguyi.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, quién es digno de toda gloria, y por quién tengo vida,

A mi querida familia, sostén de mis días,

A todas las personas que me ayudaron sinceramente a que este trabajo fuera una realidad,

A los Doctores José Francisco Sabatier y Erick Martínez, mi más sincera gratitud,

A mis tutores Daniel González y Osvaldo Castro, de quienes obtuve una ayuda muy oportuna y profesional,

A mi amigo Nelsito que siempre me ayudó incondicionalmente, a las muchachitas de Archivo y Admisión del Instituto Pedro Kourí por su cooperación en la obtención de toda la información para la confección del presente estudio.

A mi querido Hospital Materno Infantil Ángel Arturo Aballí por permitirme esta oportunidad.

A mis capaces profesores que me ayudaron en mi formación.

A mis compañeros de Maestría, con los cuales sostuve una relación muy hermosa.

ÍNDICE

RESUMEN

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN 1

Capítulo 2

OBJETIVOS 5

Capítulo 3

MARCO TEÓRICO..... 6

1. VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) 7

1.1. Aspectos generales 7

1.2. Estructura del VIH 7

1.3. Epidemiología..... 7

1.4. Patogenia 8

1.5. Vías de trasmisión 9

1.5.1. Vía sexual 9

1.5.2. Uso de sangre y hemoderivados contaminados 9

1.5.3. Trasmisión de la madre al feto o trasmisión vertical..... 9

1.6. Manifestaciones clínicas..... 10

1.6.1. Fase de infección aguda retroviral 10

1.6.2. Fase asintomática de la infección por VIH u oportunistas menores 10

1.6.3.. Fase sintomática de la infección por VIH u oportunistas menores 11

1.6.4. Fase SIDA u oportunistas mayores..... 12

1.6.5. Clasificación clínica 12

| | |
|---|----|
| 1.6.6. Diagnóstico de infección por VIH | 13 |
| 1.6.6.1. Evaluación clínica | 14 |
| 1.6.6.2. Recuento de CD4 | 15 |
| 1.6.6.3. Estudios de imagen | 15 |
| 1.6.6.4. Pruebas de diagnóstico específicas | 16 |
| | |
| 2. INFECCIONES RESPIRATORIAS EN VIH/SIDA..... | 18 |
| 2.1.Epidemiología de las infecciones pulmonares en pacientes infectados por el VIH..... | 18 |
| 2.2. Tipo de infecciones pulmonares..... | 19 |
| 2.2.1. Neumonía bacteriana | 19 |
| 2.2.2. Neumonía por Pneumocystis | 24 |
| 2.2.3. Infección por micobacterias no tuberculosas | 25 |
| 2.2.4. Infecciones fúngicas y virales..... | 27 |
| 2.2.5. Tuberculosis..... | 28 |
| | |
| Capítulo 4 | |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 30 |
| Diseño de la investigación..... | 30 |
| Universo (N) | 30 |
| Muestra (n)..... | 30 |
| Criterios de inclusión | 30 |
| Criterios de exclusión | 30 |
| Descripción de variables | 31 |
| Operacionalización de Variables..... | 32 |
| Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de datos | 36 |

| | |
|----------------------------------|-----------|
| Plan de análisis de datos | 36 |
| Consideraciones bioéticas | 36 |
| | |
| Capítulo 5 | |
| RESULTADOS..... | 38 |
| Capítulo 6 | |
| DISCUSIÓN | 48 |
| Capítulo 7 | |
| CONCLUSIONES..... | 55 |
| Capítulo 8 | |
| RECOMENDACIONES..... | 56 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 57 |
| ANEXOS | |

RESUMEN

Introducción: Las infecciones del tracto respiratorio bajo son 25 veces más comunes en pacientes con VIH que en la población general, y son una de las más frecuentes causas de admisión hospitalaria en personas con VIH en el mundo entero.

Objetivo: Caracterizar el comportamiento de las infecciones respiratorias en pacientes con VIH/sida ingresados en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, durante el año 2018.

Material y Método: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal, cuya muestra estuvo constituida por 119 pacientes con diagnóstico sida que presentaron infecciones respiratorias durante su estadía hospitalaria. Se analizaron variables relacionadas con la evolución y diagnóstico etiológico.

Resultados: El predominio de los pacientes fueron del género masculino (82.4% de la muestra). El hábito de fumar constituyó el factor de riesgo más frecuente. La aparición de infecciones respiratorias fue más evidente en individuos con uso inadecuado de la terapia y CD4 menores de 200 cel/mm³. La insuficiencia respiratoria y el neumotórax fueron las complicaciones más encontradas. La mortalidad fue de 25,2%.

Conclusiones: Los hallazgos demográficos encontrados en el estudio se corresponden con las características de la epidemia cubana. Las infecciones respiratorias tienen relación con el estado inmune del enfermo y con el uso de la terapia antirretroviral. La identificación oportuna del agente etiológico y su tratamiento antimicrobiano específico son esenciales para la evolución favorable del paciente VIH/sida afectado por una infección respiratoria.

Palabras claves: Neumonía, infección oportunista, tratamiento antirretroviral, SIDA.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el reporte mundial sobre la epidemia elaborado por ONUSIDA, a finales del año 2010 existían 34 millones de personas viviendo con VIH en el mundo.¹ Para finales de 2015 se estimó, que el número total de personas en el mundo viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) era de unos 37 millones, de los cuales unos 25 millones (70 %) se encontraban en el África Subsahariana.²

Para el cierre de 2016 se planteó que 2 millones de personas vivían con el VIH en América Latina y el Caribe (1,8 millones y 310 000, respectivamente); asimismo, se registraron aproximadamente 100 000 nuevas infecciones y 50 000 fallecimientos por causas relacionadas con la enfermedad (37 000 en América Latina y 10 000 en el Caribe).³ Esto equivale a una prevalencia de VIH de 0,5% en América Latina y 1,2% en el Caribe. En el mismo año, 15 000 de personas murieron por enfermedades relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en América Latina y en el Caribe.⁴

En 2017, el 77 % de las personas que vivían con VIH en América Latina estaban conscientes de su estado de infección; y alrededor de 1,1 millones de personas estaban recibiendo tratamiento antirretroviral, lo que representa el 61 % de todas las personas que vivían con VIH. Se conocía además que el porcentaje estimado de personas que vivían con el VIH que lograron la supresión viral aumentó del 45 % en 2016 al 52 % en 2017.⁵

La cobertura de la terapia antirretroviral de amplio espectro (TARVAE) ha sido relativamente alta y las muertes relacionadas con el sida han sido relativamente bajas en América Latina durante muchos años. Sin embargo, se ha avanzado poco en la reducción de la tasa de nuevas infecciones en la última década, que en general ha caído solo un 1 % entre 2007 y 2017, y las nuevas infecciones entre los jóvenes de poblaciones claves están aumentando. Sin embargo, las muertes

relacionadas con el sida en el mismo período han disminuido en un 12 %.⁵ No obstante, en el Caribe, el número anual de nuevas infecciones por VIH entre adultos disminuyó en un 18 % entre 2010 y 2017, y las muertes por enfermedades relacionadas con el sida disminuyeron en un 23 %.⁵

En Cuba, la mortalidad en ambos sexos por sida en el 2018 fue de 477 defunciones para una tasa de 4,2/100 000 habitantes, ocurriendo en el sexo masculino 396 defunciones y en el sexo femenino 81 defunciones.⁶

El sida es una enfermedad caracterizada por una inmunodepresión profunda, que conduce al desarrollo de infecciones oportunistas y neoplasias,⁷ lo cual se agrava cuando se retrasa el inicio del tratamiento o se realiza un diagnóstico tardío del virus lo cual es una de las causas relativamente frecuentes de asistencia a los hospitales y policlínicos por parte de estos pacientes.⁸Ello puede estar determinado por múltiples factores, entre los que se encuentra el que la infección por el VIH es inicialmente asintomática o causan síntomas mínimos no específicos; lo cual se relaciona con el hecho que esta infección se asocia con un período de tiempo de uno a tres meses, durante el cual las pruebas de anticuerpos no pueden detectar la infección, lo que significa que la infección temprana puede pasar desapercibida, incluso cuando las personas con infecciones muy recientes se someten a pruebas de anticuerpos contra el VIH.⁹

Las infecciones oportunistas (IO) fueron las primeras manifestaciones clínicas que alertaron a los médicos sobre la aparición del sida. Aunque en el mundo el uso de la TARVAE ha reducido la incidencia de gran parte de las IO,¹⁰ sin embargo, en Estados Unidos y Europa¹¹ estas continúan siendo un importante problema en todos los pacientes VIH positivos que tienen bajo conteo de linfocitos T CD4 (CD4+) y no la reciben.¹²

Los pacientes con VIH/sida, suelen presentar manifestaciones respiratorias o infiltrados pulmonares, o ambos, por causa de enfermedades infecciosas o no infecciosas severas y, generalmente, exhiben características clínicas-radiológicas similares, por lo que es difícil establecer el diagnóstico causal.¹³ Con frecuencia se

prescriben tratamientos empíricos y, en muchas ocasiones, no se llega al diagnóstico etiológico por métodos no invasivos como obtención de esputos, pruebas serológicas y hemocultivos.¹⁴

Las infecciones respiratorias, que con mayor frecuencia se manifiestan como IO son las infecciones del tracto respiratorio bajo las cuales son 25 veces más comunes en pacientes con VIH que en la población general, y son una de las más frecuentes causas de admisión hospitalaria en personas con VIH en el mundo entero,¹⁵ con una incidencia de 20 a 25 episodios por 100 ingresos hospitalarios por año.¹⁵

Alrededor del 70 % de los pacientes con VIH tienen una complicación pulmonar durante la evolución de la enfermedad, principalmente como consecuencia de la etiología infecciosa;¹⁵ como por ejemplo, la neumonía bacteriana, que se encuentra entre las causas más frecuentes de insuficiencia respiratoria en pacientes con VIH/sida.^{16,17} Se estima que más de un tercio de todas las personas con sida desarrollarán al menos un episodio de neumonía bacteriana grave en el curso de su infección.¹⁸

Los patógenos más comunes que causan neumonía bacteriana son: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *S. aureus*.¹⁹ Entre estos, *S. pneumoniae* se considera el patógeno bacteriano predominante en todos los grupos de edad y representa aproximadamente el 30 % de los casos de neumonía.²⁰

Un aspecto altamente relacionado con las infecciones bacterianas en paciente VIH/sida, es la incidencia de resistencia bacteriana a los medicamentos, la cual es alta debido a la administración empírica de las drogas y la mala adherencia a los estándares de tratamiento. Por tanto, la terapia antibiótica específica es fundamental para controlar la neumonía bacteriana en pacientes con VIH. De tal manera, que la identificación de la causa bacteriana y la realización de pruebas de sensibilidad a los antibióticos son vitales.²¹

Una etiología de neumonías, particularmente frecuente en individuos con VIH/sida es el *P. jirovecii* (PCP), un hongo ubicuo que entra en contacto con la vía aérea de los humanos desde la infancia;²² pero que es potencialmente mortal en pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ < 200 cel/mm³.^{23,24}

A pesar de lo anteriormente descrito, la infección pulmonar de mayor repercusión por su frecuencia y mortalidad que se produce en individuos con sida, es la tuberculosis (TB); esta es la infección oportunista más común en personas infectadas por el VIH y es la causa principal de muerte en pacientes en países de ingresos bajos y medios, antes y durante el tratamiento antirretroviral.²⁵

En el mundo se estima que de las personas que viven con VIH, al menos, 14 millones presentan infección por *M. tuberculosis*. En el 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 1,2 millones de casos nuevos de co-infección VIH-TB.²⁶

La infección por VIH aumenta 20 veces el riesgo de desarrollar tuberculosis en comparación con pacientes seronegativos que viven en zonas endémicas. De hecho, la presencia del retrovirus favorece la reactivación de enfermedad latente y la progresión a enfermedad diseminada en casos de infección activa. Adicionalmente, es la causa de muerte de una de cada tres personas con sida en el mundo.^{27,28}

Si bien existen múltiples estudios en los cuales se asocian algunas infecciones respiratorias al VIH, pocos son los estudios que han realizado la caracterización de forma sistemática en nuestro Instituto.

En tal sentido, en esta investigación se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál será el comportamiento de las infecciones respiratorias en pacientes con infección por el VIH/sida atendidos en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” durante el año 2018?

OBJETIVOS

Objetivo General

Caracterizar el comportamiento de las infecciones respiratorias en pacientes con VIH/sida ingresados en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), durante el año 2018.

Objetivos específicos

- Describir los pacientes del estudio según variables demográficas seleccionadas.
- Identificar la frecuencia de determinados factores de riesgo asociados en los casos estudiados.
- Relacionar el tiempo de infección, estado inmunológico y el uso de la TARVAE con el diagnóstico etiológico.
- Identificar la evolución clínica según tratamiento administrado y complicaciones.

MARCO TEÓRICO

1. VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

1.1. Aspectos generales

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus (de la familia *Retroviridae*). Fue descubierto y considerado como el agente de la naciente epidemia de sida por el equipo de Luc Montagnier en Francia en 1983. El virión es esférico, dotado de una envoltura y con una cápside proteica. Su genoma es una cadena de ARN monocatenario que debe copiarse provisionalmente al ADN para poder multiplicarse e integrarse en el genoma de la célula que infecta. Los antígenos proteicos de la envoltura exterior se acoplan de forma específica con proteínas de la membrana de las células infectables, especialmente de los linfocitos T4.^{30,31}

El proceso de conversión de ARN en ADN es una característica principal de los retrovirus y se lleva a cabo mediante acciones enzimáticas de transcriptasa inversa. Con la demostración de la existencia de la transcriptasa inversa, se inició en la década de 1970 la búsqueda de los retrovirus humanos, que permitió el aislamiento en 1980 del virus de la leucemia de células T del adulto, HTLV-I. El VIH tiene un diámetro de aproximadamente 100 nanómetros. Su parte exterior es la "cubierta", una membrana que originalmente pertenecía a la célula de donde el virus emergió. En la cubierta se encuentra una proteína del virus, la gp41, o "glicoproteína transmembrana". Conectada a la gp41 está la gp120, la cual puede unirse al receptor CD4 localizado en la superficie de los linfocitos T para penetrar en ellos. El núcleo tiene la "cápside", compuesta por la proteína p24. En su interior está el ARN, la forma de información genética del VIH.³⁰

1.2. Estructura del VIH

Genes estructurales

- gag: grupo antigénico. Codifica para proteínas de la nucleocápside (Gag).
- pol: codifica para la transcriptasa reversa, ARNasa, proteasa, integrasa(Pol).
- env: codifica para las proteínas de la envoltura viral, gp 120 y gp41 o transmembrana.
- tat: acelerador de la transcripción reversa.
- rev: regula la expresión viral, el transporte de ARN del núcleo al citoplasma y la unión de secuencias del ARN viral.

Genes accesorios

- nef: factor “negativo” regula a la baja los CD4+ y los complejos mayores de histocompatibilidad o CMH-I, se une a las quinasas celulares, esencial para la inducción de la enfermedad in vivo. Activa las células T.
- vpu: proteína viral desconocida, regula a la baja los CD4+ y CMH clase I: promueve la liberación viral.
- vif: factor de infectividad viral, facilita la maduración del virión
- vpr: proteína viral reguladora, detiene la proliferación celular.
- vpx : proteína viral X solo en VIH-2.²⁹

1.3. Epidemiología

La infección por VIH es considerada, hoy en día, una epidemia a nivel global de difícil control. Se trata de una infección crónica que, sin tratamiento, origina importantes tasas de mortalidad. Para las Naciones Unidas, poner freno a las nuevas infecciones VIH ha sido uno de los objetivos iniciales en la lucha contra la epidemia y, actualmente, el nuevo plan global para la infancia sería conseguir la

eliminación de nuevas infecciones en niños y mantener a sus madres con vida, una estrategia denominada “Start Free, Stay Free AIDS Free”. Los registros epidemiológicos publicados por ONUSIDA estiman que, a finales de 2017, se encontraban viviendo con VIH en el mundo 36,9 millones de personas, la mayoría en África Subsahariana (25,8 millones), de las cuales 1,8 millones son niños y adolescentes.³⁰

1.4. Patogenia

Los virus que producen la infección por VIH son retrovirus, los cuales son virus ARN que se replican mediante un ADN intermediario, que depende del ADN polimerasa o retrotranscriptasa, proveniente del ARN y que se encuentra dentro del virión. Este conjunto enzimático permite copiar o transcribir información genética de tipo ARN a ADN. Este proceso para sintetizar una partícula a partir de una información genética en forma de ARN, solo es atribuible a estos virus.³⁰

Asimismo, la familia de los retrovirus está dividida en varias subfamilias: *oncoviridae*, *espumaviridae* y *lentiviridae*, las cuales tienen, desde el punto de vista de sus acciones biológicas, diferentes características. Estos últimos producen inmunodeficiencia, pues causan la destrucción lenta y progresiva de las células que infectan. Dentro de este subgrupo los que provocan la enfermedad en los seres humanos son el VIH- 1 y 2, descubiertos 1983 y 1986, respectivamente.

El virus VIH- 1 tiene varios serotipos y se clasifican en 3 grandes grupos: M (*main*), O (*outlier*) y N (New, No M, No O). El primero causa la mayoría de las infecciones que registradas a escala mundial y se conocen los serotipos siguientes: A, B, C, D, E, F, G, H, J, K. Dentro de este grupo se han identificado las cepas recombinantes, las cuales han incorporado genes de combinaciones de algunas de las cepas. El grupo O aparece en cierta parte de África y tiene el inconveniente de que los exámenes de laboratorio para su detección no son sensibles y el N se ha identificado poco, generalmente en Camerún.^{30,31}

El serotipo que más circula en Cuba es el B. Las cepas recombinantes se asocian a la progresión acelerada a la fase de caso sida, poca respuesta a la terapia antirretroviral y no son detectadas por los equipos de lectura de carga viral y posibilidad de transmisibilidad en la población que vive con VIH, lo cual favorece el fenómeno de la reinfección.

Por su parte, el VIH-2, por ser de menor circulación mundial, tiene pocos serotipos: A, B, C y E.³¹

1.5. Vías de transmisión

1.5.1. Vía sexual

Representa la principal vía de infección en Cuba y en el mundo. Incluye las relaciones heterosexuales, así como la penetración anal, vaginal y el sexo oral; también se incrementan los hombres que tienen sexo con otros hombres, así como la presencia de alguna infección de transmisión sexual al momento de las relaciones sexuales desprotegidas.

1.5.2. Uso de sangre y hemoderivados contaminados

Esta vía se logró controlar en Cuba y sobre ella se mantiene vigilancia epidemiológica, pero no es posible eliminar por completo la posibilidad de transmisión, dada la existencia del período de ventana (corresponde a los primeros meses de la infección, en que las pruebas serológicas son negativas por la ausencia de anticuerpos. Por su parte, la drogadicción como vía de transmisión no es un problema de salud en este medio.

Cabe señalar que el VIH no está en el aire como otros agentes (*Mycobacterium tuberculosis*), es el contacto con las secreciones infectadas lo que resulta potencialmente contaminante, pero se toman las medidas de precaución universales para que el personal sanitario no se contamine, por lo cual no se justifican las acciones de rechazo y estigma durante la atención a estos pacientes.

1.5.3. Trasmisión de la madre al feto o trasmisión vertical

Esta incluye 3 momentos: vía transplacentaria, durante el trabajo de parto por contaminación en el canal y lactancia materna.

El riesgo de transmisión al feto varía entre 15 y 45 %, pero hoy día se puede reducir a 1 % con la administración de la terapia antirretroviral sumamente activa, la cual consiste en la combinación de, al menos, 3 drogas antirretrovirales. Entre los esquemas utilizados figuran: nevirapina, zidovudina y lamivudina y en caso de lograr mayor protección se recomienda usar la combinación de lopinavir/ritonavir (Kaletra), a partir de las 14 semanas de embarazo. Realizar cesárea electiva a las 39 semanas y administrar zidovudina por vía endovenosa antes del parto.

Algunos expertos recomiendan el parto transvaginal si la paciente tiene en ese momento la carga viral indetectable, pero en Cuba, según el programa se opta por la operación cesárea. Finalmente, se administra al recién nacido la zidovudina en jarabe durante 6 semanas y no lactancia materna.

Se recomienda mantener de por vida, luego del parto, la terapia antirretroviral recibida durante el embarazo, independientemente de los resultados de los estudios inmunológicos. Este último elemento ha resultado un factor determinante para mejorar la salud reproductiva de la mujer, pues le sirve para prevenir este tipo de infección en próximos embarazos.³²

1.6. Manifestaciones clínicas

El término sida es con frecuencia mal empleado, ya que la infección por el VIH se caracteriza por una amplia variedad de fases clínicas con sus respectivas manifestaciones, tales como la infección aguda retroviral o retrovirosis aguda, así como las fases siguientes: asintomática de la infección por VIH, sintomática y por último la de caso sida.³⁴

1.6.1. Fase de infección aguda retroviral

Se corresponde con la llegada del virus al paciente y se caracteriza desde el punto de vista clínico por 2 situaciones: puede ser asintomática, como ocurre en la mayoría de los casos, o sintomática, donde el cuadro clínico presenta síntomas muy variados, entre los cuales figuran: generales (fiebre, faringitis, linfadenopatías, cuadro parecido al de la mononucleosis infecciosa, artralgias, mialgias, anorexia y pérdida de peso); dermatológicos: erupción eritematosa maculopapular, urticaria

difusa y alopecia; gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y ulceraciones mucocutáneas; neurológicos: cefalea, dolor retroorbitario, meningoencefalitis, neuropatía periférica, radiculitis y síndrome de Guillain-Barré.

En su mayoría, como son síntomas tan inespecíficos, es frecuente que médicos y pacientes no les den importancia y a su vez sea difícil determinar con exactitud la frecuencia de este cuadro agudo; no obstante, en diferentes estudios realizados se describen entre los más comunes: fiebre asociada a fatiga, erupción eritematosa maculopapular y síndrome adénico, parecido al de la mononucleosis infecciosa. De forma general, estos síntomas tienen un período de 6 a 8 semanas aproximadamente y no requieren tratamiento específico, solo sintomático. Durante esta fase existe el inconveniente de que la serología del VIH es negativa, aunque los antígenos virales sean positivos.

1.6.2. Fase asintomática de la infección por VIH u oportunistas menores

Después de la primera, el paciente pasa a la fase más larga de la enfermedad, la de portador asintomático, que en Cuba tiene una duración promedio de tan corto tiempo como de un año y tan larga como de 8,5 años, aunque los nuevos tratamientos la prolongan cada vez más.

De forma general, puede estar asintomático por completo o presentar un síndrome adénico con las características siguientes: más de 3 meses de evolución, con ganglios firmes, pero no leñosos, móviles, no dolorosos, sin cambios en la piel que los recubre y que ocupan 2 o más regiones contiguas. Se llama linfadenopatía generalizada persistente, puede haber esplenomegalia o no y el diagnóstico en esta fase es por medio de la serología VIH, por lo cual es importante estimular por todas las vías posibles que las personas se interesen por saber su seroestatus.

1.6.3. Fase sintomática de la infección por VIH u oportunistas menores

Según pasan los años y progresa la enfermedad, le sigue la fase sintomática de la infección por VIH, la cual va a representar un período intermedio entre el portador asintomático y el de caso sida o final.

Aparecen los primeros síntomas o se presentan enfermedades relacionadas con una inmunodeficiencia subyacente, de modo que estos pacientes ya no estarán tan bien como en la fase anterior, pero los problemas no serán tan graves como en la siguiente.

Clínicamente se caracteriza por distintos síntomas: generales: malestar general, astenia persistente, síndrome febril prolongado, acompañado de sudoración nocturna y pérdida de peso que puede llegar a 10%; hematológicos: anemia y trombocitopenia, con síndrome purpúrico o sin él; linfadenopáticos: pueden disminuir los ganglios linfáticos; respiratorios: tos seca persistente; digestivos: diarrea que puede durar más de un mes; dermatológicos: candidiasis bucal, dermatitis seborreica, herpes simple recidivante (anal o genital), herpes zóster y verrugas genitales, así como neurológicos: polineuropatía, síndrome ansioso depresivo y meningitis aséptica.

La duración de esta fase depende de diferentes factores, entre los cuales figuran: tipo de cepa viral infectante y respuesta inmunológica del huésped, entre otros.³⁴

1.6.4. Fase sida u oportunistas mayores

Es el estadio final de la infección por VIH y se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas y tumores raros. Desde el punto de vista inmunológico, representa una inmunodepresión severa, con una depleción notable del número de linfocito CD4, cuya función en la respuesta inmune es bien conocida. Hay una alta replicación viral, favorecida por la debilidad del sistema inmunológico. Desde el punto de vista clínico, se considera que un paciente es un posible caso sida cuando tiene varias afecciones oportunistas mayores que así lo indiquen. Actualmente, además de las enfermedades indicadoras de sida, también se ha incluido el término sida inmunológico, el cual incluye a pacientes con número de células CD4 menor de 200 mm^3 y clínicamente asintomático; también se ha incluido en la práctica clínica el término "debut" sida para todos aquellos casos que al momento de ser detectados tienen alguna enfermedad oportunista definitoria de sida o CD4 por debajo de 200 células. Estos casos, al ser diagnosticado en esta fase tan avanzada de la infección, se asocian con una alta

mortalidad por poca respuesta a la terapia antirretroviral, reacciones adversas, irreversibilidad de la infección oportunista que tenga en ese momento, así como dificultad para lograr la recuperación del sistema inmunológico.³⁴

1.6.5. Clasificación clínica

En 2014, el Centro para el control de Enfermedades (CDC) establece una nueva clasificación basada fundamentalmente en criterios clínicos y reclasifican los síntomas según tres estadios (Tabla 1): Estadio 1 (síntomas leves), Estadio 2 (síntomas moderados) y Estadio 3 (síntomas graves o sida). Del mismo modo, las categorías inmunológicas también se han redefinido. Esta nueva clasificación no ofrece un mayor beneficio clínico si se usa en lugar de la clasificación anterior, por lo que habitualmente los pacientes se siguen clasificando según las categorías de los criterios antiguos.³³

Tabla 1. Definición de caso sida.³⁴

| Categorías según número de CD4+ | A | B | C (SIDA) |
|--|----------------|----------------|---------------------|
| Más de 500/mm ³ (>29%) | A ₁ | B ₁ | C ₁ |
| 200 - 499/mm ³ (14 – 28%) | A ₂ | B ₂ | C ₂ |
| Menos de 199/mm ³ (<14%) | A ₃ | B ₃ | C ₃ |

1.6.6. Diagnóstico de infección por VIH

No hay consenso sobre un algoritmo de diagnóstico de infecciones pulmonares en pacientes con VIH. Algunos investigadores han recomendado un enfoque empírico basado en las características clínicas y la epidemiología local. También han sugerido que las técnicas de diagnóstico solo deben considerarse para pacientes en los que la terapia empírica falla. Otros autores piensan que el objetivo siempre debería ser lograr un diagnóstico etiológico mediante muestras no invasivas

inicialmente, seguidas de técnicas invasivas si estas muestras no son diagnósticas. Un estudio mostró que no tener un diagnóstico etiológico se asoció con un aumento de la mortalidad. De esta manera, es importante recordar que, si bien siempre es atractivo hacer un diagnóstico único e iniciar la terapia, los procesos simultáneos múltiples son comunes en pacientes con VIH, particularmente en aquellos con un recuento de CD4 más bajo. La aparición de múltiples infecciones simultáneas puede retrasar y complicar la terapia apropiada. Además, debe tenerse en cuenta que el diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en pacientes con VIH incluye condiciones infecciosas y no infecciosas.¹⁵

El enfoque inicial para el diagnóstico de infecciones pulmonares en pacientes infectados por VIH comienza con una historia clínica y un examen físico adecuados. Dado que el diagnóstico diferencial es amplio, las pistas históricas pueden ser útiles para reducir las posibilidades y seleccionar la terapia empírica inicial.¹⁵

1.6.6.1. Evaluación clínica

La historia debe incluir información sobre:

- 1) Empleo actual y anterior, aficiones y hábitos (riesgo de *R. equi* en criadores de caballos y *Cryptococcus neoformans* en espeleólogos y criadores de palomas).
- 2) Residencia o viaje a regiones prevalentes de tuberculosis u hongos endémicos.
- 3) Evaluación de cualquier posible exposición a la TB activa.
- 4) Uso de drogas intravenosas.
- 5) Duración prolongada de la neutropenia (mayor riesgo de infección Gram-negativa o *Aspergillus*)
- 6) Historia de infecciones previas y exposición a los antimicrobianos (riesgo de reactivación de infecciones antiguas cuando disminuye el recuento de células CD4

y mayor riesgo de organismos con resistencia a los antimicrobianos utilizados anteriormente)

7) Uso actual de profilaxis de infecciones oportunistas.

8) Historia y uso actual de TARVAE.

9) Recuento de células CD4 más reciente.

El examen físico debe buscar signos que sugieran una enfermedad extrapulmonar o diseminada que pueda unir las afecciones respiratorias y los hallazgos pulmonares. La piel puede mostrar manifestaciones de infecciones bacterianas, fúngicas o virales asociadas a los pulmones. El examen del fondo y el disco óptico pueden sugerir la presencia de infección viral (CMV), micótica o micobacteriana (principalmente TB).

1.6.6.2. Recuento de CD4

La secuencia de complicaciones pulmonares que ocurren en personas infectadas por el VIH es paralela al agotamiento de los linfocitos CD4. Como resultado, el recuento de CD4 proporciona información sobre las enfermedades pulmonares a las que el paciente es susceptible. Sin embargo, el recuento de linfocitos T CD4 medido durante la fase aguda de las infecciones no debe utilizarse para determinar la etapa de la enfermedad del VIH, ya que se han observado disminuciones en el recuento de células CD4 en diversas infecciones.

La neumonía bacteriana (especialmente *S. pneumoniae*) y la TB pueden ocurrir al principio del curso de la infección por VIH, cuando el recuento de CD4 es > 500 células por mm^3 , aunque ambas aparecen con más frecuencia a medida que disminuye la función inmunológica.

La PCP y otras enfermedades fúngicas (criptococosis e infecciones fúngicas endémicas, generalmente diseminadas), micobacteriosis no tuberculosas diseminadas con afectación pulmonar, toxoplasmosis e infecciones por CMV generalmente ocurren cuando los recuentos de CD4 son $< 200 \text{ cel/mm}^3$.¹⁵

1.6.6.3. Estudios de imagen

La radiografía de tórax simple es un estudio de imagen inicial apropiado para un paciente infectado con VIH con sospecha de infección pulmonar. Se debe buscar cualquier diagnóstico de anomalías nuevas, incluidos los infiltrados pulmonares, los derrames pleurales y / o la adenopatía intratorácica. Ciertos patrones radiográficos, así como el tiempo de aparición y la tasa de progresión pueden ayudar en el diagnóstico inicial.

Las tomografías computarizadas de tórax se han convertido en una parte importante de la evaluación diagnóstica de los pacientes con VIH que se sospecha que tienen infecciones pulmonares, ya que son más sensibles que las radiografías de tórax simples en la detección de enfermedad pulmonar intersticial temprana, linfadenopatía y nódulos.¹⁵

1.6.6.4. Pruebas de diagnóstico específicas

Cabe mencionar el alto rendimiento general del análisis microbiológico de la muestra de esputo expectorada espontáneamente (> 50 %) en pacientes infectados por VIH con infiltrados pulmonares. En el caso de la neumonía bacteriana, el rendimiento del cultivo de esputo varía de 35 % a 60 %. Además, su disponibilidad y facilidad de rendimiento resaltan la utilidad de esta técnica. Además, debe considerarse la necesidad de realizar cultivos de esputo sistemáticos para las micobacterias en estos pacientes.

El esputo inducido no es superior a una buena muestra expectorada para diagnosticar la TB pulmonar, pero es útil en pacientes que se sospecha que tienen TB y no pueden producir esputo. El esputo inducido, si es positivo, es diagnóstico para PCP. Se desconoce el valor de la inducción de esputo en el contexto de otras infecciones pulmonares.

El rendimiento diagnóstico de los hemocultivos es alto en las neumonías bacterianas (principalmente neumonías neumocócicas y *H. influenzae*) entre las personas infectadas por el VIH. Además, los cultivos de sangre para *H.*

capsulatum y micobacterias pueden proporcionar un diagnóstico definitivo; La frecuencia de resultados positivos está inversamente relacionada con el recuento de CD4.

Las pruebas de antígenos y anticuerpos son generalmente de poco valor en el diagnóstico de infecciones agudas en el huésped infectado por el VIH. Entre las excepciones notables se incluyen ensayos diseñados para detectar el antígeno polisacárido del *Histoplasma* y el antígeno *Criptocócico*. El antígeno de *Histoplasma* se puede detectar en la orina del 90% de los pacientes con infecciones diseminadas y en el 75% de los que tienen histoplasmosis pulmonar aguda difusa. La sensibilidad es más alta cuando se analizan la orina y el suero. El antígeno criptocócico sérico es menos probable que sea positivo en la neumonía criptocócica localizada en comparación con la criptococosis diseminada. El ensayo tiene una excelente especificidad. El *Histoplasma* y el antígeno *Criptocócico* también pueden ser útiles para evaluar la respuesta o la terapia.

Otra prueba no invasiva que probablemente tiene un papel diagnóstico importante es la detección de antígeno neumocócico en la orina. No hay estudios específicos en pacientes infectados por el VIH, pero los resultados obtenidos en la población general sugieren una utilidad probable en este grupo.

La ausencia de diagnóstico de neumonías atípicas (diferente de *Legionella pneumophila*) en diferentes series sugiere que el análisis serológico de rutina para el diagnóstico de estos agentes etiológicos probablemente no sea necesario en la mayoría de los casos.

Debido a su alto rendimiento y baja tasa de complicaciones, la broncoscopia de fibra óptica sigue siendo el procedimiento de elección para diagnosticar muchas enfermedades pulmonares en pacientes infectados por el VIH. En un estudio, esta prueba logró un diagnóstico etiológico en el 56 % de los casos de infiltrados pulmonares. Las infecciones más comúnmente diagnosticadas con broncoscopia incluyeron infecciones causadas por *P. jirovecii* y micobacterias, hongos y patógenos virales. La broncoscopia fibroóptica rara vez se realiza en pacientes

infectados por el VIH para el diagnóstico de neumonía bacteriana. En estos casos, para evitar la contaminación de las vías respiratorias superiores, se recomienda un sistema de catéter de doble lumen o un BAL protegido. Se deben realizar cultivos semicuantitativos de las muestras recolectadas. Cualquier uso de antibióticos antes del procedimiento broncoscópico disminuye notablemente su sensibilidad.

La aspiración con aguja transtorácica mediante guiado por tomografía computada tiene un alto rendimiento en el diagnóstico de la causa de nódulos periféricos e infiltrados localizados; El rendimiento es mucho menor en pacientes con enfermedad difusa.

La biopsia pulmonar quirúrgica, realizada mediante toracotomía o cirugía toracoscópica asistida por video, sigue siendo el procedimiento con mayor sensibilidad en el diagnóstico de la enfermedad pulmonar parenquimatosa.¹⁵

2. INFECCIONES RESPIRATORIAS EN VIH/sida

2.1. Epidemiología de las infecciones pulmonares en pacientes infectados por el VIH.

Pocos estudios han descrito sistemáticamente el espectro completo de infecciones pulmonares asociadas al VIH. La mayoría de los investigadores se han centrado en las neumonías de etiologías específicas. Por lo tanto, no hay consenso sobre ningún algoritmo de diagnóstico de infecciones pulmonares en pacientes con VIH. La decisión de diagnóstico debe ser diferente según las características epidemiológicas en un área geográfica específica. Por lo tanto, la incidencia de TB en pacientes con VIH varía considerablemente en diferentes áreas geográficas, dependiendo de la prevalencia de la enfermedad en la población general. En África, la tuberculosis podría ser la complicación pulmonar más frecuente del VIH, seguida de la neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, la PCP es poco común en África, aunque la incidencia parece estar aumentando. Sigue siendo especulativo si esta tendencia denota un verdadero aumento en la prevalencia de PCP o si los primeros informes subestimaron la prevalencia real. En Europa occidental en la década de 1990, la PCP era la enfermedad definitoria del sida

más común, mientras que la tuberculosis pulmonar era más común en Europa oriental. En Europa occidental, la tuberculosis sigue siendo más común en el sur que en el norte. Los hongos endémicos son comunes en pacientes con VIH que viven en áreas endémicas, pero son excepcionales en pacientes que nunca han residido o viajado a regiones endémicas.³⁵

La epidemiología de las infecciones pulmonares en el VIH ha cambiado notablemente en las últimas décadas. Hay varias explicaciones para estos cambios. La prescripción general de profilaxis primaria de PCP desde 1989 es una de las causas principales, y el uso de TARVAE desde 1996 es otra explicación subyacente. Después de la profilaxis de la PCP, la incidencia de la infección por *Pneumocystis* disminuyó considerablemente en los EE.UU. y Europa. Además, algunos estudios han sugerido que la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) podría haber disminuido la incidencia de infecciones bacterianas en pacientes con VIH con <200 linfocitos $CD4/mm^3$; sin embargo, no todos los estudios están de acuerdo con esta afirmación. Tras la introducción de TARVAE, la incidencia relativa de las etiologías de las infecciones pulmonares asociadas con el VIH ha cambiado, y la neumonía bacteriana sustituye a la PCP como la causa más frecuente de estas infecciones. Sin embargo, la influencia de TARVAE en la incidencia y el pronóstico de las enfermedades pulmonares, principalmente en infecciones y tumores malignos no oportunistas, todavía no se conoce bien.

El riesgo de desarrollar cada infección está fuertemente influenciado por el grado de inmunosupresión, las características demográficas del paciente, el lugar de residencia actual o anterior, y si están usando profilaxis contra infecciones comunes asociadas al VIH. Los factores genéticos son probablemente importantes, pero se han definido con menos precisión.^{34,35}

2.2. Tipo de infecciones pulmonares

2.2.1. Neumonía bacteriana

Actualmente, la neumonía bacteriana es la infección más frecuente en pacientes infectados por VIH, así como el diagnóstico de ingreso más común. La infección por VIH se asocia con una incidencia 10 veces mayor de neumonía bacteriana.

Las drogas intravenosas y el tabaquismo son factores de riesgo para el desarrollo de neumonía bacteriana en este grupo de pacientes. Fumar se asocia con un aumento de dos a cinco veces en el riesgo. Otros factores de riesgo incluyen la edad avanzada, el hacinamiento, la carga detectable de VIH y la neumonía recurrente previa. La neumonía bacteriana puede ocurrir a lo largo de todo el curso de la infección por VIH, pero la incidencia aumenta a medida que disminuye el número de células CD4. El 80 % de los casos de neumonía bacteriana ocurre con un recuento de CD4 <400 células por mm³, y una neumonía recurrente con un recuento de CD4 <300 cel/mm³. Los (CDC) agregaron que la neumonía bacteriana recurrente como una condición que define el sida en 1992. El recuento mediano de linfocitos CD4 en casos de neumonía bacteriana es 200 cel/mm³, significativamente más alto que el recuento promedio de linfocitos CD4 en TB o PCP. Además, la carga media de VIH es menor en la neumonía bacteriana que en la TB o la PCP. Recientemente, se ha demostrado que el control de la carga viral tiene un impacto significativo en el desarrollo de la neumonía bacteriana.¹⁵

Relativamente pocos informes han caracterizado el impacto de TARVAE en la neumonía bacteriana. Varios estudios observacionales han demostrado que la TARVAE se asociaría con una disminución en la tasa de incidencia de neumonías bacterianas. En pacientes con <200 cel/mm³, esta disminución podría ser muy importante. Además, el mayor impacto de TARVAE sería en disminuir las infecciones nosocomiales en lugar de las infecciones adquiridas en la comunidad. Los datos de un ensayo aleatorizado de tratamiento antirretroviral continuo versus intermitente mostraron que el riesgo de neumonía era significativamente mayor entre los pacientes tratados con tratamiento intermitente. En este estudio, la TARVAE redujo el riesgo de neumonía bacteriana, incluso en personas con recuentos de células CD4 de ≥ 500 cel/mm³. Sin embargo, el porcentaje relativo de neumonías bacterianas como la causa de infiltrados pulmonares habría aumentado en los últimos años, mientras que el porcentaje de infecciones oportunistas habría disminuido.

Al igual que en la población general, *Streptococcus pneumoniae* es la causa bacteriana más común de neumonía adquirida en la comunidad entre adultos infectados por el VIH, implicada en aproximadamente el 20% de todas las neumonías bacterianas (40% de aquellas para las cuales se realiza un diagnóstico específico). Existen datos contradictorios sobre si la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva per se ha disminuido durante la era posterior a la TARVAE. Cabe destacar el aumento de la tasa de bacteriemia que complica la neumonía neumocócica en personas infectadas por el VIH (> 50 % en algunos estudios) y las altas tasas de neumonía neumocócica recurrente (10-25 %).¹⁵

Los datos sobre la efectividad de la vacunación neumocócica en pacientes VIH positivos aún son controvertidos. Un ensayo clínico de vacuna contra el polisacárido neumocócico determinó, paradójicamente, que un mayor riesgo de neumonía estaba asociado con la vacunación. Sin embargo, varios estudios observacionales han reportado beneficios de la vacunación con la vacuna polisacárida neumocócica 23 valente en adultos infectados por el VIH. Los estudios también han demostrado que la vacunación se asocia con un menor riesgo de bacteriemia neumocócica. La mayoría de los especialistas en VIH creen que el beneficio potencial de la vacunación antineumocócica supera el riesgo. En 1999, las directrices de los CDC y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomendaron que se administrara una dosis única de la vacuna de polisacárido tan pronto como sea posible después del diagnóstico de infección por VIH a adultos con un recuento de células T CD4 > 200 cel/mm³ que no habían recibido uno durante los últimos 5 años. A los adultos infectados por el VIH que tienen un recuento de CD4 de <200 células · μL⁻¹ se les puede ofrecer la vacuna antineumocócica de polisacáridos. La evidencia clínica no ha confirmado la eficacia en este grupo, pero existe alguna evidencia de beneficio en aquellos que también inician TARVAE. La revacunación puede considerarse para personas que inicialmente fueron inmunizadas cuando sus recuentos de CD4 fueron <200 células · μL⁻¹ y cuyos recuentos de CD4 aumentaron a > 200 células · μL⁻¹ en respuesta a ART. Se desconoce la duración del efecto protector de la vacunación neumocócica primaria en pacientes infectados por VIH. Aunque no hay evidencia

que confirme el beneficio clínico de la revacunación, puede considerarse cada 5 años. A pesar de estas recomendaciones, la vacuna antineumocócica polisacárida se ha utilizado poco en adultos infectados por el VIH. Un ensayo clínico que evaluó una vacuna antineumocócica conjugada 9-valente en niños mostró efectos beneficiosos al reducir la incidencia de un primer episodio de enfermedad invasiva causada por los serotipos incluidos en la vacuna. Además, hubo un fuerte efecto en la reducción de las neumonías asociadas a virus. En un ensayo clínico reciente, se demostró que la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente protege a los adultos infectados por el VIH de la infección neumocócica recurrente causada por los serotipos de vacunas o el serotipo 6A.

El *Haemophilus influenzae* representa el 10-15% de los casos de neumonía bacteriana con diagnóstico etiológico. Las características epidemiológicas y clínicas de la neumonía causada por *H. influenzae* en este grupo de pacientes se han descrito anteriormente. Afecta principalmente a pacientes con enfermedad por VIH avanzada y se ha observado una presentación clínica subaguda en aproximadamente el 30 % de los casos. Más de la mitad de los pacientes tienen infiltrados pulmonares bilaterales.

A diferencia de la población no infectada, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* se reportan como patógenos adquiridos en la comunidad con una mayor frecuencia en personas con infección por VIH.

S. aureus es la tercera causa más frecuente de neumonía bacteriana. Los usuarios de drogas inyectables pueden desarrollar endocarditis por *S. aureus* valvular tricúspide del lado derecho con embolia pulmonar séptica (lesiones circulares pequeñas, periféricas que pueden cavitarse con el tiempo). La mayoría de los pacientes afectados no tienen antecedentes de daño valvular antecedente.

Si bien se encontró con frecuencia que *P. aeruginosa* era un agente etiológico de la neumonía bacteriana en los primeros estudios, en la actualidad, este microorganismo solo causa algunos episodios. En los primeros estudios realizados en la era pre- TARVAE, hubo una mayor incidencia de neumonía nosocomial y *P.*

aeruginosa fue un microorganismo frecuente en estos casos. Además, se han descrito infecciones broncopulmonares adquiridas en la comunidad debido a *P. aeruginosa* en pacientes con un estado de inmunosupresión muy avanzado (típicamente <50 linfocitos $CD4 \cdot mL^{-1}$). Después de la introducción de TARVAE, los pacientes permanecen en este estado por un período de tiempo más corto, y la hospitalización de los pacientes con VIH ha disminuido. En consecuencia, las infecciones causadas por estos microorganismos también han disminuido.¹⁵

La infección por *Legionella* es infrecuente, pero algunos estudios sugieren que ocurre hasta 40 veces más en pacientes con sida que en la población general. Algunos autores han descrito un peor pronóstico en pacientes con VIH con neumonía por *Legionella*, con mayor número de complicaciones; sin embargo, otros estudios mostraron pocas diferencias significativas.

Otras infecciones poco comunes incluyen *Rhodococcus equi* y *Nocardia*. *Rhodococcus equi* puede causar infección pulmonar en pacientes con infección por VIH, generalmente en el contexto de inmunosupresión avanzada. La neumonía por *R. equi* se caracteriza por un curso indolente con fiebre, tos e infiltrados cavitarios, que simula la tuberculosis. El tratamiento se basa en pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Aunque la nocardiosis no es muy común en pacientes infectados por el VIH (0,2 a 2 %), debido, al menos en parte, a la profilaxis con TMP-SMX, la incidencia es aproximadamente > 140 veces mayor en estos pacientes que en la población general, particularmente en aquellos con recuento de $CD4 < 100$ células por mm^3 . Los hallazgos radiográficos de afectación pulmonar incluyen nódulos o masas simples o múltiples (con o sin cavitación), infiltrados intersticiales, consolidación lobar y derrames pleurales. Con frecuencia, la nocardiosis se ha diagnosticado erróneamente inicialmente como TB (ya que la afectación del lóbulo superior es común y las *Nocardia spp.* Son débilmente ácidas con rapidez), enfermedad fúngica invasiva y malignidad. Debido a la propensión a *Nocardia spp.* Para causar una infección del sistema nervioso central, se deben realizar imágenes del cerebro en todos los pacientes con nocardiosis pulmonar. Las sulfonamidas son los fármacos más comunes utilizados para el tratamiento.

La neumonía debida a *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* parece ser relativamente poco frecuente en pacientes con infección por VIH, aunque el papel de estos patógenos no se ha estudiado sistemáticamente.

La presentación clínica de la neumonía bacteriana en pacientes seropositivos al VIH suele ser similar a la de los pacientes no infectados con VIH. La bacteriemia se asocia frecuentemente con neumonía bacteriana. La manifestación radiográfica del tórax más común es la consolidación lobular o segmentaria unilateral, aunque también se pueden identificar los infiltrados reticulonodulares difusos y los infiltrados lobares en parches. Un subconjunto de personas con neumonía por *H. influenzae* presenta infiltrados bilaterales que no se distinguen de la PCP. Sin embargo, la neumonía debida a *P. aeruginosa* o *S. aureus* a menudo se asocia con cavitación.

El régimen inicial de tratamiento con antibióticos se dirigirá a los patógenos más comunes. El tratamiento es similar al de los pacientes con el mismo diagnóstico sin infección por VIH.

2.2.2. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población inmunocomprometida por trasplante, quimioterapia, enfermedad neoplásica y VIH, entre otras. Este microorganismo es el responsable de más de la mitad de las complicaciones infecciosas en esta población y de la cuarta parte de las admisiones a cuidado intensivo.

Debido a que el pulmón es uno de los órganos más frecuentemente afectados por complicaciones infecciosas y no infecciosas en los pacientes con VIH, el diagnóstico diferencial de la PCP es amplio e incluye síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA), infección por *Citomegalovirus* (CMV), embolismo pulmonar, neumonía por *Mycoplasma*, *Legionella* o agentes virales, tuberculosis e infección por micobacterias no tuberculosas, entre otros.

El recuento de linfocitos T CD4+ (CD4) continúa siendo el mejor predictor de

infección por *P. jirovecii*, particularmente en aquellos con menos de 200 cel/mm³. Otros predictores de infección por PCP son la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX), deshidrogenasa láctica (LDH) > 598 UI/l e infiltrados multilobares.³⁵

El diagnóstico de la PCP se ha basado en la tríada clínica de tos seca, disnea de esfuerzo progresiva y fiebre de varios días a semanas de evolución y, usualmente, se confirma con el hallazgo de estructuras morfológicamente compatibles con *P. jirovecii* en muestras del tracto respiratorio (esputo o lavado broncoalveolar) con coloraciones como Giemsa, Diff-Quick, plata metenamina Gomori, entre otras, con sensibilidad que varía entre 54 y 92 %. Dentro de los avances diagnósticos, vale la pena mencionar la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que mostró alta sensibilidad (86-100 %) y especificidad, incluso con mejor rendimiento que los métodos convencionales.^{35,36}

2.2.3. Infección por micobacterias no tuberculosas

Aunque el complejo *M. tuberculosis* es de forma innegable el más importante agente causante de infección respiratoria en los pacientes con VIH, las micobacterias no tuberculosas emergieron como una causa importante de infección bacteriana oportunista después del descubrimiento del VIH en 1981. Estas últimas tienen una distribución mundial, se encuentran en superficies medioambientales, usualmente son menos virulentas que *M. tuberculosis* y no se transmiten de forma directa persona a persona. Entre las más de 150 especies de micobacterias, las de mayor relevancia clínica son las del complejo *M. avium* (MAC), *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. simiae*, *M. fortuitum*, *M. abscessus* y *M. chelonae*.³⁵

Los principales factores de riesgo en la población con VIH para la infección por MAC diseminado son: CD4 < 50 cel/mm³, carga viral para VIH > 100.000 copias/ml, infecciones oportunistas previas y colonización previa con MAC. La presentación clínica se caracteriza por compromiso pulmonar de tipo lobar, miliar o nodular con adenopatías hiliares o mediastinales. La incidencia y prevalencia de las infecciones respiratorias por micobacterias no tuberculosas tiene importantes

diferencias relacionadas con factores geográficos, sumadas a limitaciones en el diagnóstico y en el registro de la información. Como entidad oportunista en las personas con infección por VIH/sida se han reportado importantes cambios en su epidemiología en diferentes países y, desde la introducción de la terapia antirretroviral, un gran impacto en la morbilidad y la mortalidad asociadas.^{35,36}

En el año 1997, según un estudio realizado en pacientes ambulatorios con infección por VIH y CD4 por debajo de 100 cel/mm³ en 9 centros de atención de los Estados Unidos, desde la aparición de la terapia antirretroviral se logró una reducción en la tasa de mortalidad de 29,4 por 100 personas/año en 1995 a 16,7 por 100 personas/año en 1996 y hasta 8,8 por 100 personas/año en el segundo trimestre de 1997. De los 1.255 pacientes estudiados, la incidencia de infecciones por patógenos oportunistas (PCP, enfermedad por MAC y retinitis por CMV) declinó de forma importante de 21,9 por 100 personas/año en 1994 a 3,7 por 100 personas/año para el segundo trimestre de 1997. A partir de los datos obtenidos de CDC y del proyecto Adult and Adolescent Spectrum of Disease (ADS) se documentó un descenso significativo en la incidencia de todas las infecciones definitorias de sida en el periodo de 1992-1998. Para MAC se encontró una reducción en la incidencia de 4,7% por año entre 1992 y 1995 y de 39,9% por año entre 1996 y 1998, tiempo durante el cual se incrementó el uso de TARVAE en Estados Unidos.

De forma similar, en un análisis sobre causas de muerte anuales en una población de pacientes con infección por VIH durante la era pre-TARVAE, fase temprana TARVAE (1997-1999) y período tardío (2000-2003), se obtuvo una disminución en la tasa de mortalidad de 10,3 por 100 pacientes/año en la era pre-TARVAE, a menos de 2 por 100 pacientes/año en el período tardío de su introducción, con una reducción de 80 % en la mortalidad entre los años 1990 y 2003. Este impacto está relacionado con el descenso en el número de infecciones oportunistas como la principal causa de muerte, incluyendo las asociadas al MAC.³⁶

2.2.4. Infecciones fúngicas y virales

Las infecciones micóticas oportunistas son una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con sida. Su prevalencia y gravedad aumentan considerablemente en áreas endémicas y en pacientes con conteo de CD4 inferior a 50 cel/mm³. La histoplasmosis es considerada la primera manifestación de sida en 50-75% de los pacientes de áreas endémicas de los Estados Unidos, América Central y del Sur. En la era pre-TARVAE la prevalencia de histoplasmosis oscilaba entre 5 y 32 %, dependiendo de la región. En forma global, la incidencia anual de histoplasmosis en estas zonas alcanzaba 4,7 % en comparación con 2,6 % en áreas no endémicas, contribuyendo a una mortalidad de hasta el 50 % en pacientes con compromiso sistémico y enfermedad grave.³⁵

La histoplasmosis es frecuente en Colombia, especialmente en inmunocomprometidos con VIH/sida. En el año 1976 por medio de estudios de sensibilidad cutánea a la histoplasmina, fue posible determinar la prevalencia de la infección por *Histoplasma capsulatum* en diferentes regiones de América, encontrando para Colombia una prevalencia del 32 % en la costa del Pacífico y del 10 % en Antioquia. Sin embargo, en la encuesta nacional de histoplasmosis 1992-2008, la mayor proporción de casos se presentaron en el departamento de Antioquia. En este contexto, la pandemia del VIH ha tenido un efecto significativo en la epidemiología de la histoplasmosis, especialmente en áreas de alta endemicidad, con un 70 % de los casos relacionados con esta coinfección. La terapia antirretroviral ha disminuido la incidencia de la histoplasmosis, pero esta continúa presentándose en pacientes con diagnóstico reciente de infección por VIH y especialmente en aquellos aún sin tratamiento, con tasas de mortalidad elevadas entre 12 y 23 % en Norteamérica y de 19 a 39 % en Suramérica.

El pulmón es el órgano menos frecuentemente comprometido por CMV; cuando esto ocurre, hay coinfección con *P. jirovecii* hasta en un 53 % de los casos. La afección clínica del CMV más común en pacientes con VIH es la retinitis (40 %), seguida por la gastrointestinal (10 %) y las restantes constituidas por manifestaciones neurológicas y, aún menos usuales, hepáticas, adrenales y

pulmonares como neumonitis, daño alveolar difuso y hemorragias alveolares; estas últimas, diagnosticadas principalmente por estudios histopatológicos. De hecho, la enfermedad avanzada por VIH con coinfección pulmonar por CMV y *Pneumocystis* o TB, se asocia con mayor mortalidad pese al inicio de la TARVAE.

Por otra parte, con relación a la actual pandemia del *Virus Influenza A H1N1*, los pacientes con VIH controlados con tratamiento antirretroviral no presentaron un desenlace clínico peor ni un pronóstico diferente a los pacientes sin infección por el retrovirus, pero es claro que tienen un mayor riesgo de adquirir de forma secundaria infecciones bacterianas, como ya se anotó. Pese a esto, en la época previa a la introducción de la TARVAE, se observó mayor mortalidad en los pacientes durante 3 temporadas de *Influenza* del 1991 a 1994, por lo que se recomienda como estrategia adicional de prevención la vacunación contra *Influenza* y neumococo en esta población.^{35,36}

2.2.5. Tuberculosis

La tuberculosis (TB) se considera una carga importante para la salud mundial que afecta a 8,6 millones de personas en todo el mundo. Para el año 2012, el 13 % de estas tenían coinfección con VIH; se estimaron en 900 000 las defunciones atribuidas a TB y la tercera parte de estos casos ocurrió en pacientes con VIH. Gracias a los esfuerzos de la OMS, la incidencia de TB ha descendido en la población (excluyendo las personas coinfectadas por VIH) un 2 % por año desde el año 2000 con reducción en la mortalidad de 45 % si se compara el año 2012 con 1990.

Son evidentes las diferencias regionales en los indicadores. Es así como en África subsahariana la tasa de incidencia es cercana a 1 000 casos por 100 000 habitantes y hasta de 10 por 100 000 habitantes en algunas regiones de América; el 75 % de los casos de coinfección se registraron en el África subsahariana. Se sabe que los pacientes con VIH tienen de 20 a 30 veces mayor probabilidad de desarrollar TB activa que la población general y su riesgo de morir es 1,8 veces mayor que los pacientes libres de ella. Estos datos corresponden a los casos notificados que reúnen los criterios microbiológicos o clínicos. Se estima que la

proporción de casos con baciloscopia negativa constituye entre el 26 y el 61 % en diferentes estudios, lo que implica un verdadero reto clínico para el diagnóstico de TB en pacientes con VIH, particularmente en personas con recuentos de CD4 menores a 100 cel/mm³.³⁵

MATERIALES Y MÉTODOS.

Diseño de la investigación

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

Universo (N)

Estuvo representado por 404 pacientes con diagnóstico de VIH/sida ingresados en el IPK durante el año 2018.

Muestra (n)

En este estudio la muestra estuvo constituida por 119 pacientes con VIH/sida ingresados en el IPK, durante el período en estudio, que presentaron infecciones respiratorias, lo cual se correspondió con 29,5% del universo.

Criterios de inclusión

Pacientes:

- Con edad mayor a 19 años.
- Con diagnóstico confirmado de infección por VIH.
- Con infecciones respiratorias diagnosticadas durante su estadía hospitalaria.

Criterios de exclusión

Pacientes:

- Menores de 19 años.
- Con historias clínicas incompletas.

Definición de variables

Las variables empleadas para caracterizar el comportamiento de las infecciones respiratorias en pacientes con VIH/sida ingresados en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, durante el año 2018, fueron las siguientes:

- Edad.
- Género.
- Color de piel.
- Hábito de fumar.
- Estado de reclusión.
- Tiempo de diagnóstico VIH.
- Recuento de células TCD4+.
- Carga viral.
- Uso de la TARVAE
- Diagnóstico etiológico.
- Tratamiento.
- Complicaciones.
- Estadía hospitalaria.
- Estado al egreso.

Tabla 2. Operacionalización de Variables

| Variable | Definición Conceptual/ Operacional | Dimensión | Tipo de Variable | Escala | Instrumento |
|----------------------------|--|--|-------------------------|-----------------------|--------------------|
| Edad | Años cumplidos a partir de la fecha de nacimiento. | - 20 a 24. - 25 a 29. - 30 a 34. - 35 a 39. - 40 a 44. - 45 a 49. - 50 a 54. - 55 a 59. - 60 a 64. | Cuantitativa | Discreta | Historia clínica |
| Género | Condición biológica que define los caracteres sexuales. | -Femenino. -Masculino. | Cualitativa | Nominal Dicotómica | Historia clínica |
| Color de la piel | Determinación biológica de tonalidad predominante de la piel. | - Blanca. - Mestizo. - Negro. | Cualitativa | Nominal Politómica | Historia clínica |
| Hábito de fumar | Consumo de cigarrillos como hábito tóxico. | - Si. -No. | Cualitativa | Nominal Dicotómica | Historia clínica |
| Estado de reclusión | Condición penal en la cual el individuo se encuentra cautivo por orden judicial. | - Si. -No. | Cualitativa | Nominal Dicotómica | Historia clínica |

| Variable | Definición Conceptual/ Operacional | Dimensión | Tipo de Variable | Escala | Instrumento |
|----------------------------------|--|---|------------------|-----------------------|------------------|
| Tiempo de diagnóstico VIH | Lapso de tiempo transcurrido desde el diagnóstico serológico de VIH hasta la fecha actual. | - Debut. - 1 a 6 meses. - 7 a 12 meses. - Más de 12 meses. | Cualitativa | Nominal Politómica | Historia clínica |
| Recuento de células TCD4+ | Cantidad de linfocitos CD4+ presentes en un mm ³ de sangre. | - Menos de 199/mm ³ . - 200-499/mm ³ . - Más de 500/mm ³ . | Cuantitativa | Discreta | Historia clínica |
| Carga viral | Cantidad de material genético del VIH presente en el suero sanguíneo. | < 100 000 copias/ml. 100 000 –299 000 copias/ml. - 300 000 – 500 000 copias/ml. - > 500 000 copias/ml. | Cuantitativa | Discreta | Historia clínica |

Operacionalización de Variables (continuación)

| Variable | Definición Conceptual/ Operacional | Dimensión | Tipo de Variable | Escala | Instrumento |
|--|---|--|---------------------|-----------------------|------------------|
| Uso de la TARVAE (referido por el paciente) | Cumplimiento de la administración del medicamento antirretroviral. El no uso incluye, no tomar las medicinas a la hora prescrita, cambio de horario, haber interrumpido el tratamiento parcial o totalmente, no haberla tomado en un fin de semana. | - Si. - No. | Cualitativa | Nominal Dicotómica | Historia clínica |
| Diagnóstico microbiológico | Identificación por medio de técnicas microbiológicas de agentes causales de infecciones. | - <i>Candida albicans</i> . - <i>Klebsiella pneumoniae</i> . - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . - <i>Pneumocistis jiroveci</i> . - <i>Pseudomona aureuginosa</i> . - <i>Staphilococcus aureus</i> . - <i>Enterobacter cloacae</i> complex. - <i>Streptococcus pneumoniae</i> . - Poliinfección. | Cualitativa | Nominal Politómica | Historia clínica |

Operacionalización de Variables (continuación)

| Variable | Definición Conceptual/ Operacional | Dimensión | Tipo de Variable | Escala | Instrumento |
|-----------------------------|---|--|------------------|-----------------------|------------------|
| Tratamiento | Droga indicada y administrada con la finalidad de producir la erradicación del agente microbiológico causal de la enfermedad. | <ul style="list-style-type: none"> - Monodroga. - 2 drogas. - 3 drogas. - Tratamiento específico para tuberculosis. - Tratamiento específico para tuberculosis + 1 antibiótico. | Cualitativa | Nominal Politómica | Historia clínica |
| Complicaciones | Condición de gravedad que llevo al empeoramiento clínico del paciente | <ul style="list-style-type: none"> -Sí -No | Cualitativa | Nominal Dicotómica | Historia clínica |
| Estadía hospitalaria | Lapso de tiempo en el cual un paciente permanece dentro de un centro de salud. | <ul style="list-style-type: none"> - 0 a 7 días. - 8 a 14 días. - 15 a 21 días. - Más de 21 días. | Cuantitativa | Discreta | Historia clínica |
| Estado al egreso | Condición física en la cual el paciente abandona el centro de salud. | <ul style="list-style-type: none"> - Vivo. - Muerto. | Cualitativa | Nominal Dicotómica | Historia clínica |

Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de datos.

Para caracterizar el comportamiento de las infecciones respiratorias en pacientes con VIH/sida ingresados en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, durante el año 2018, se procedió de la siguiente manera de forma general:

Fueron revisadas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de VIH/sida que presentaron enfermedades infecciosas respiratorias, extrayéndose de cada historia los datos correspondientes a las variables en estudio. Para la confirmación del resultado microbiológico se realizó la búsqueda a partir del número de historia clínica en los registros del Departamento de microbiología. Se registraron las muestras positivas de Esputo micológico, bacteriológico y BAAR. En el caso del diagnóstico de neumonía por *P. jirovecii* (PCP) se tomó como diagnóstico: tríada clínica de tos seca, disnea de esfuerzo progresiva y fiebre, recuento de linfocitos T CD4+ (CD4) menos de 200 cel/mm³, respuesta al tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) y la deshidrogenasa láctica (LDH) > 500 UI/L.

Todos los datos se registraron en una tabla de recolección (Anexo 1).

PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Se realizaron análisis de frecuencias absolutas y relativas para cada caso. Para relacionar las variables seleccionadas se empleó el estadígrafo Chi cuadrado de asociación y tomándose como significativos aquellos valores con $p < 0,05$. Los resultados se expresaron en tablas y gráficos adecuados al tipo de variable.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

El estudio no involucró a los pacientes de forma directa o personal sino, sus historias clínicas, las cuales están bajo el resguardo de la Institución, por lo que se solicitó ante el jefe de departamento, jefe de archivo, la subdirección de investigación y docencia los permisos respectivos.

Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del IPK para su aprobación, el cual actúa en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes,

dictados por el MINSAP y el CITMA. Se cumplió con el principio de confidencialidad y seguridad de la información de los datos de cada paciente incluidos en el estudio siendo estos manejados solo por la investigadora en cuestión y su tutor asumiendo la responsabilidad de utilizar los datos del estudio únicamente con fines investigativos.

RESULTADOS

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 119 pacientes con infecciones respiratorias, lo cual se correspondió al 29,5 % de todos los pacientes con VIH/sida ingresados durante el año 2018 en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, esta muestra se caracterizó por la existencia de un predominio considerable del género masculino para un 82,4 % sobre 17,6 % del sexo femenino, con un promedio de edad de 41,2 años. En cuanto al grupo de edad con mayor frecuencia de casos se obtuvo 20,2 % de pacientes entre 35 a 39 años, seguido por el grupo de 45 a 49 años (18,5 %); las edades entre 20 a 24 años y 60 a 64 años representaron un porcentaje muy bajo (Gráfico 1).

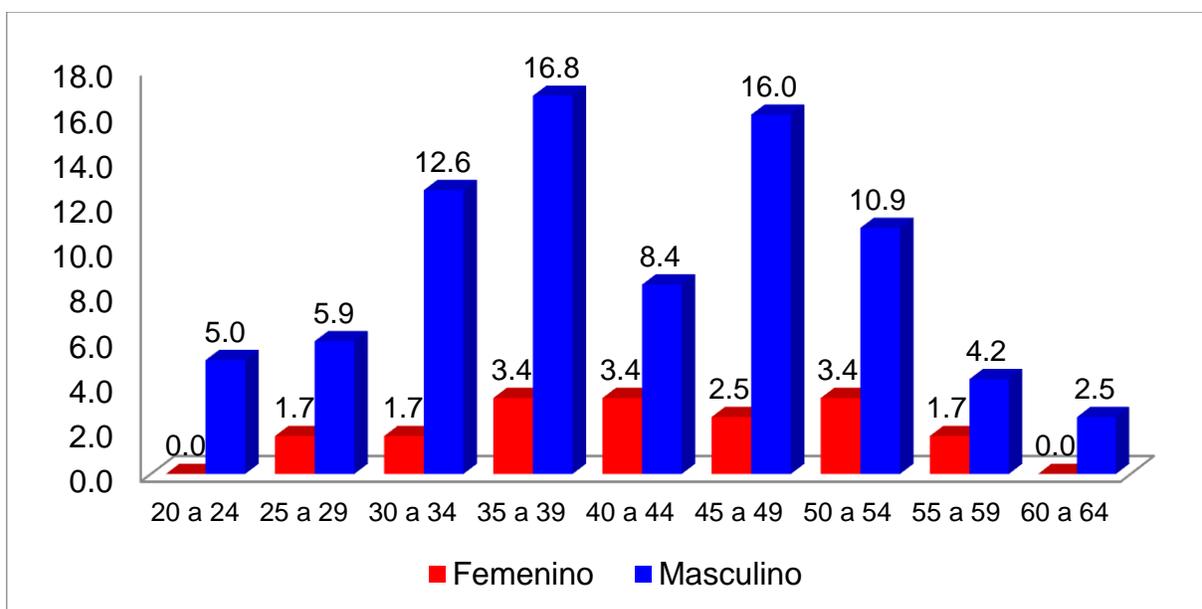


Gráfico 1. Distribución según edad y sexo en pacientes VIH/sida con infecciones respiratorias. IPK, 2018.

Fuente: Historias clínicas, IPK.

Con respecto al color de piel se evidenció la mayor frecuencia de casos de individuos blancos (47,9 %), seguido por los mestizos (27,7 %); y el color de piel negro representó un 24,4 % (Gráfico 2).

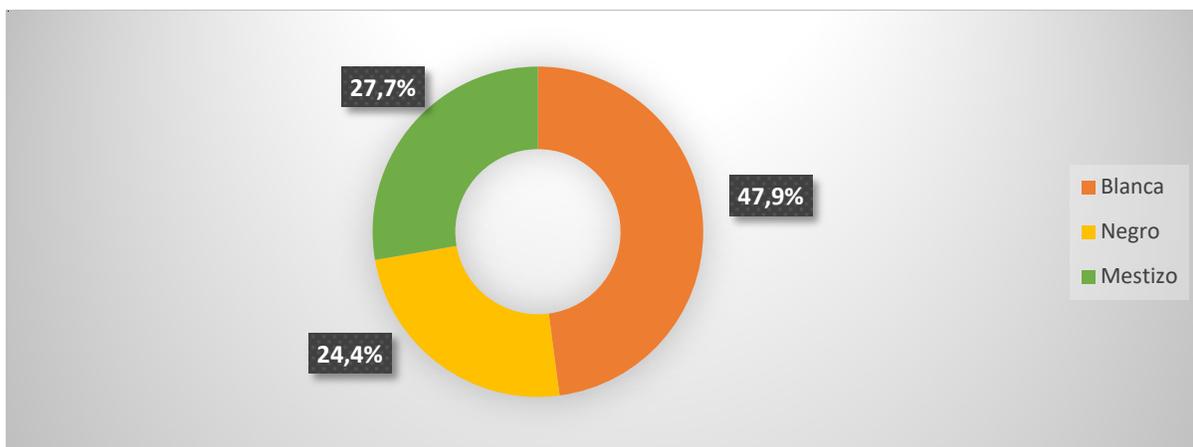


Gráfico 2. Distribución según color de piel en pacientes VIH/sida con infecciones respiratorias. IPK, 2018.

Fuente: Historias clínicas, IPK.

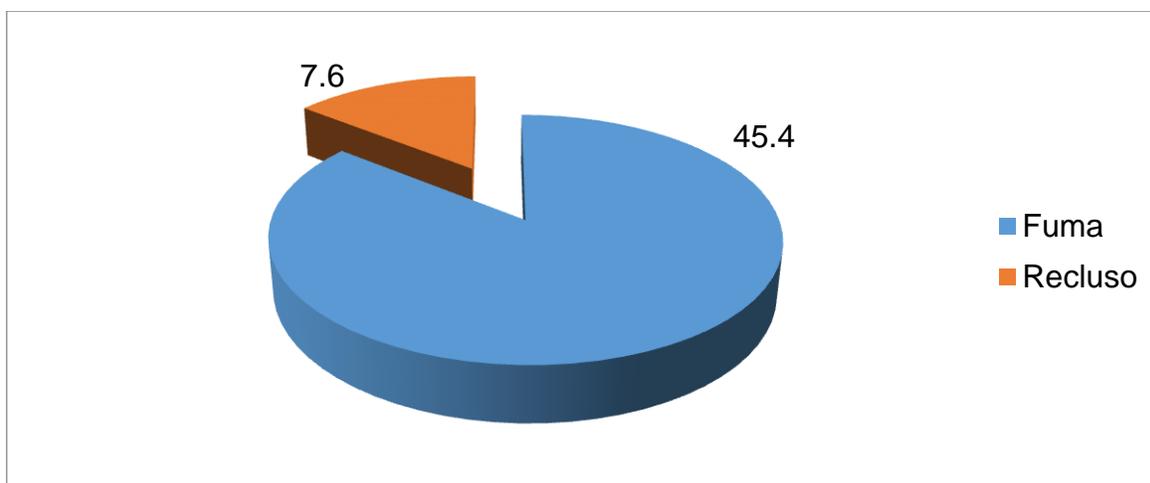


Gráfico 3. Distribución según factores de riesgo en pacientes VIH/sida con infecciones respiratorias. IPK, 2018.

Fuente: Historias clínicas, IPK

Del total de los pacientes estudiados, se identificaron las frecuencias de dos factores de riesgo, el hábito de fumar y el estar recluso en un centro penitenciario (45,4 % y 7,6 %, respectivamente) (Gráfico 3).

Al estudiar los agentes etiológicos causantes de infecciones respiratorias se obtuvo en orden de frecuencia los agentes que se relacionan se ilustran en el Gráfico 4; que al resumirlos en los cinco agentes etiológicos más frecuentes (Gráfico 5) fueron, el *Pneumocystis jirovencii* (37,0 %); *Mycobacterium tuberculosis* (31,1 %); *Candida albicans* (21,8 %); *Klebsiella pneumoniae* (15,1 %) y *Staphilococcus aureus* (10,1 %).

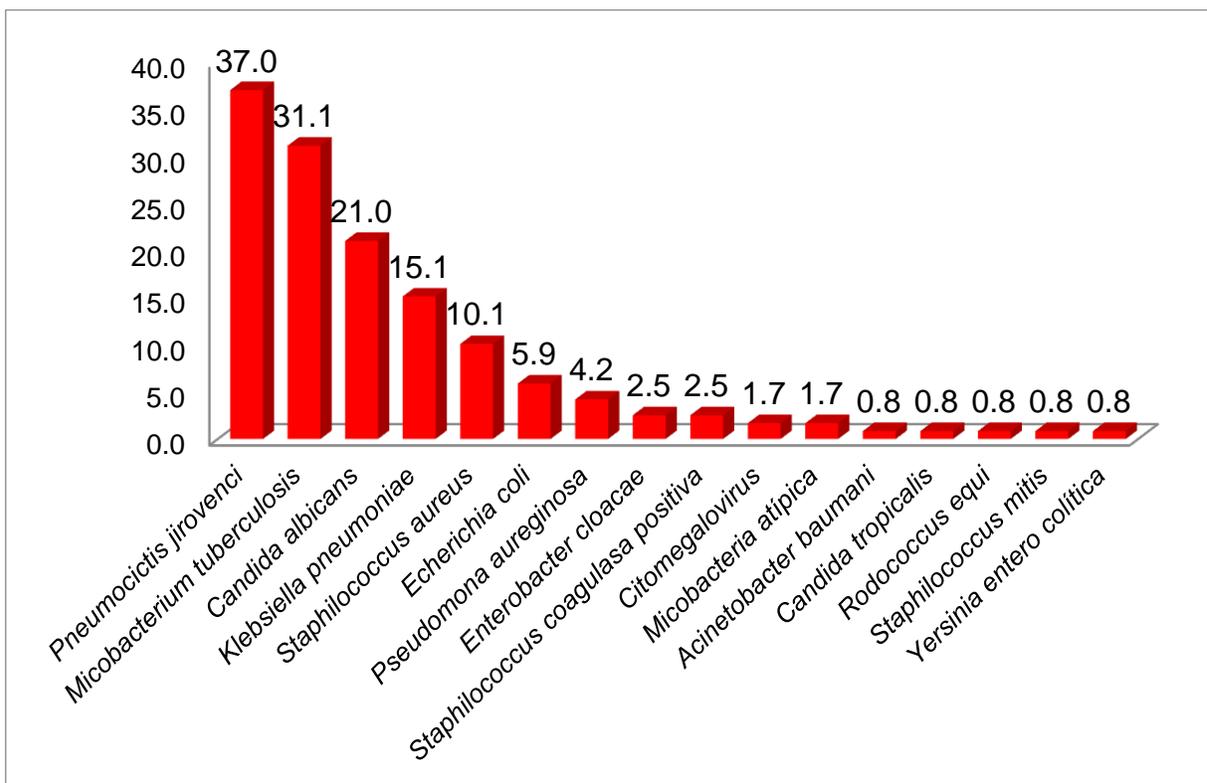


Gráfico 4. Distribución según agentes etiológicos en pacientes VIH/sida con infecciones respiratorias. IPK, 2018.

Fuente: Historias clínicas, IPK.

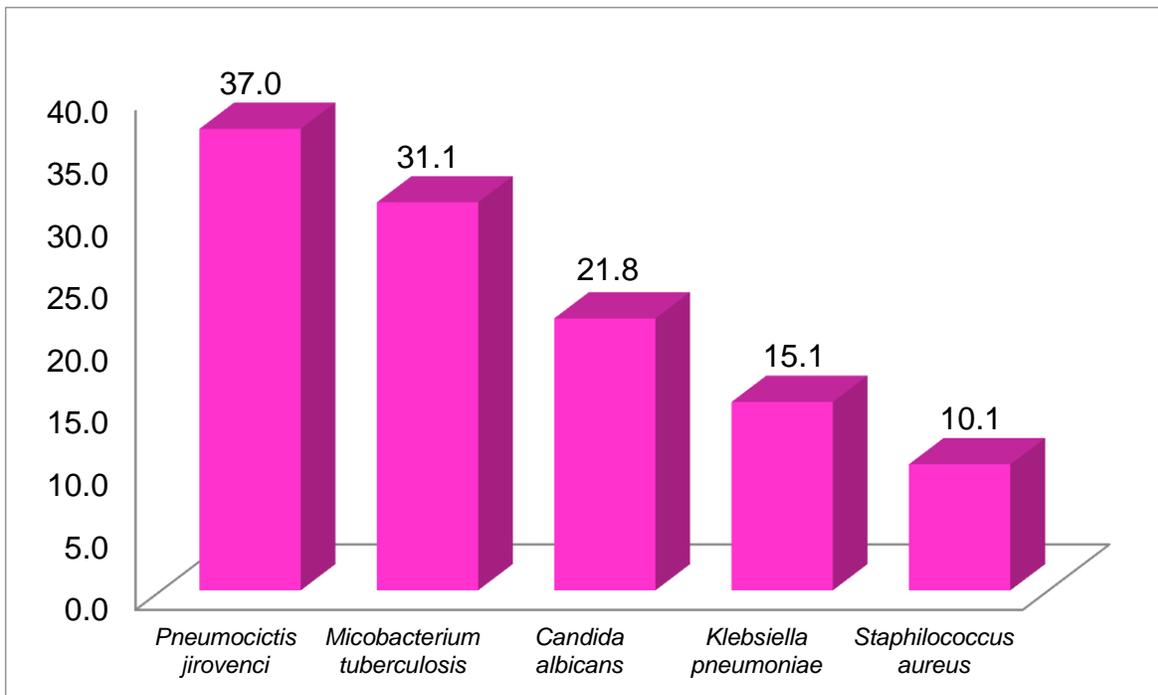


Gráfico 5. Distribución según agentes etiológicos en pacientes VIH/sida con infecciones respiratorias. IPK, 2018.

Fuente: Historias clínicas, IPK.

Al valorar la frecuencia de los agentes microbiológicos con respecto al estado inmunológico, a través del recuento de los niveles de CD4+, se apreció que las infecciones ocurrieron preferentemente en individuos con menos de 199 células/mm³ (74,79 %) (Gráfico 6), con un predominio en 25,2 % de las Poliinfecciones, las cuales consistieron en la presencia de *M. tuberculosis*; *P. jirovecii*, *C. albicans*; *K. pneumoniae*, *C. albicans* y *E. coli*.

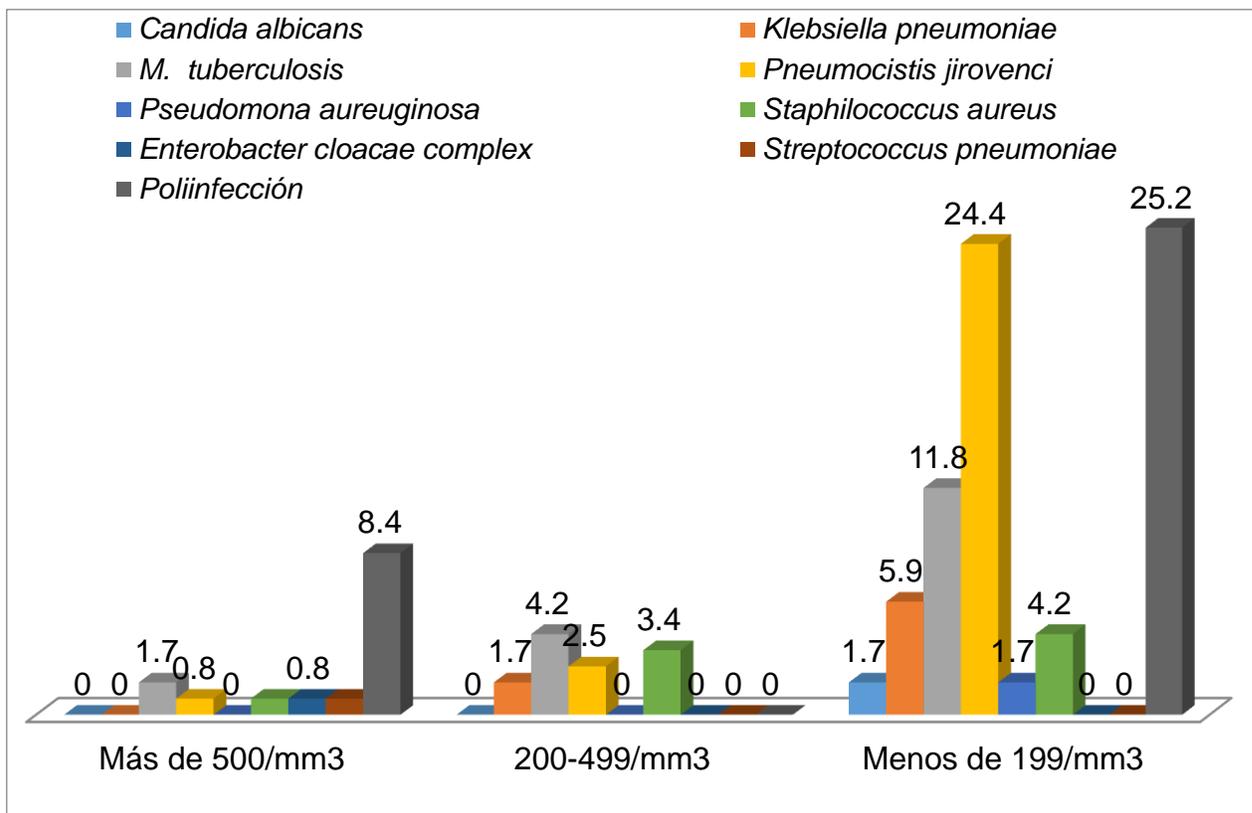


Gráfico 6. Distribución según agente etiológico y estado inmunológico en pacientes VIH/sida e infecciones respiratorias .IPK, 2018.

Fuente: Historias clínicas, IPK

Otro hallazgo característico fue el que en 24,4 % de pacientes con menos de 199 células/mm³ se realizó el diagnóstico microbiológico de *P. jirovenci* ($p=0,2$); lo cual contrasta con los pacientes con más de 500/mm³, en los que el *P. jirovenci* solo se presentó en 0,8 % ($p=0,05$) y *M. tuberculosis* en 1,7 % ($p=0,05$).

Algunos agentes bacterianos, como *Klebsiella pneumoniae* y la *Pseudomona aureuginosa*, se presentaron en el 100 % de los casos que tenían menos de 199 células/mm³ ($p=0,001$).

Al estudiar la relación entre la carga viral y la frecuencia de los agentes microbiológicos se pudo observar un predominio del 39,5 % ($p=1,8$) en la frecuencia de infecciones en los pacientes con carga viral <100 000 copias/ml, especialmente

en los casos con *Pneumocystis jirovecii* (25,5 %) y poliinfección (23,4 %). Sin embargo, en los pacientes con carga viral >500 000 copias/ml solo se presentó el 16,8 % de las infecciones (Gráfico 7).

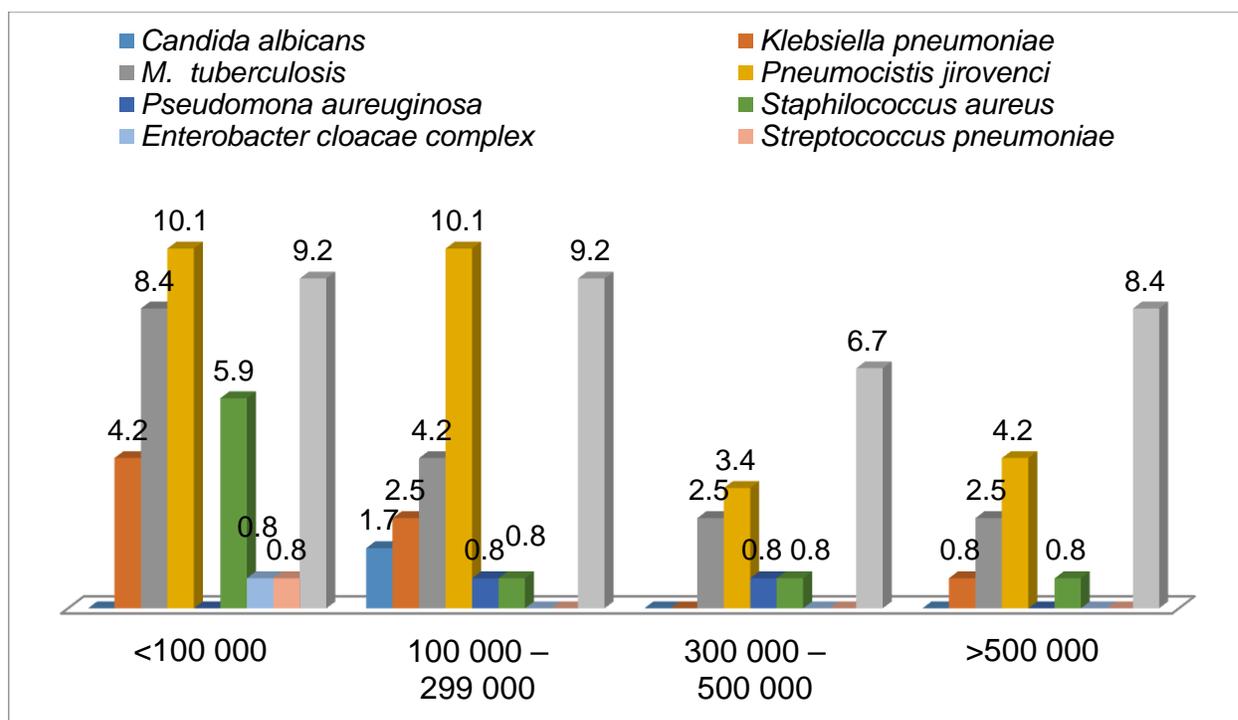


Gráfico 7. Distribución según agente etiológico y carga viral en pacientes con VIH/sida e infecciones respiratorias. IPK, 2018.

Fuente: Historias clínicas. IPK

En sujetos en los cuales no usaban el tratamiento adecuadamente se observó un predominio de las infecciones polimicrobianas con un 31,1 %; así como la presencia de *P. jirovecii* con un 26,9 % de los casos (Gráfico 8). Llama la atención las bajas frecuencias de infecciones en los pacientes que tenían uso adecuado de la TARVAE, siendo en su mayoría de menos de 1 % su presentación, solo destacándose *S. aureus* y *M. tuberculosis*, con 3,4 % y 2,5 %, respectivamente.

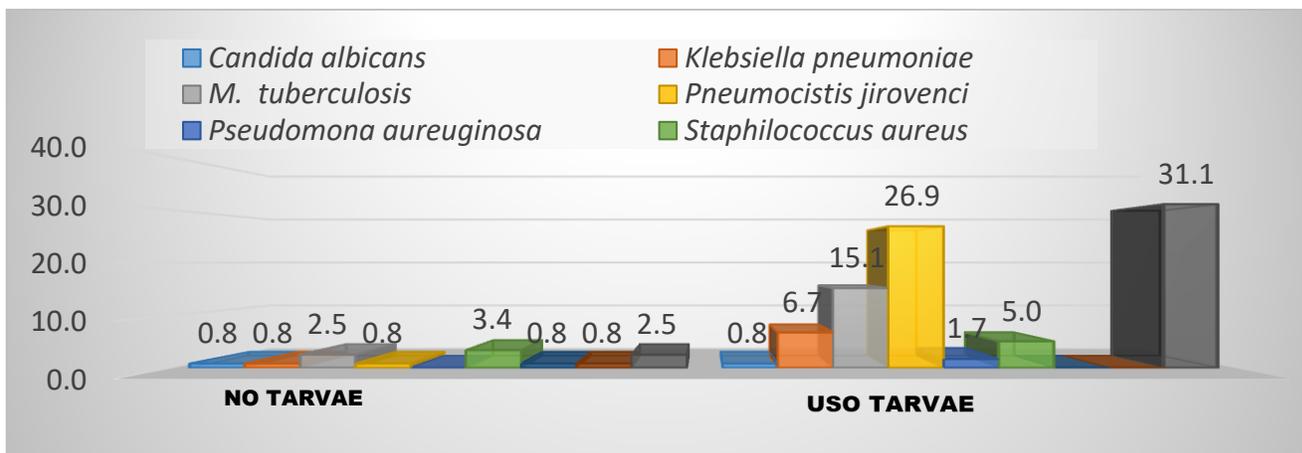


Gráfico 8. Distribución según agente etiológico y uso de TARVAE en pacientes con VIH/sida e infecciones respiratorias. IPK, 2018.

Fuente: Historias clínicas, IPK.

Es destacable el hecho que en los pacientes en los cuales se estaba produciendo el debut del VIH/sida (20 casos), existió un pico de *P. jirovecii*; y en los individuos con 1 a 6 meses de haberse diagnosticado la enfermedad, presentaron frecuencias variables para *M. tuberculosis*, *P. jirovecii* y poli infecciones (Gráfico 9).

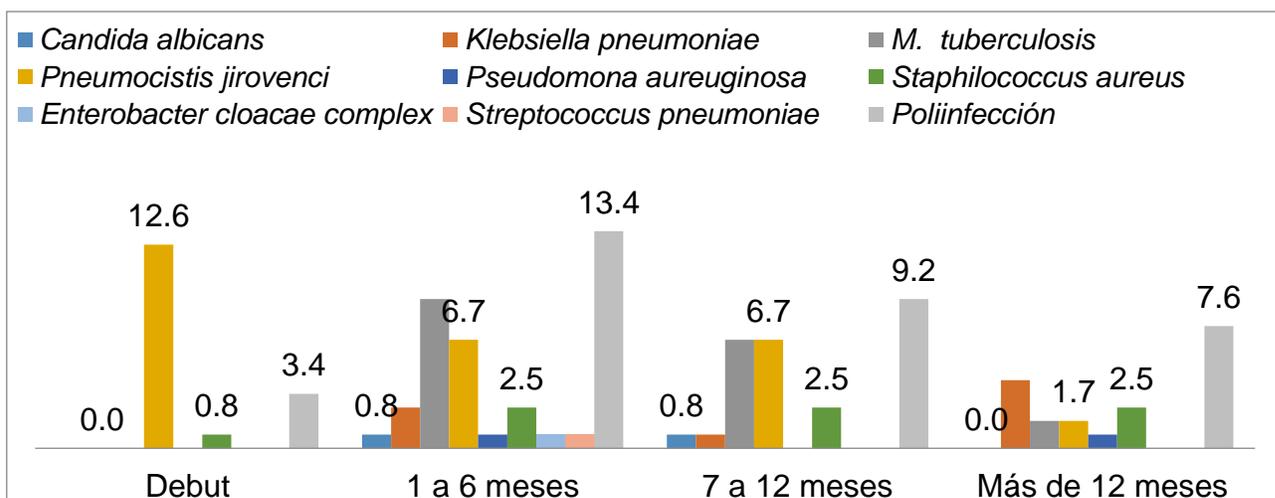


Gráfico 9. Distribución según agente etiológico y tiempo de evolución de la infección en pacientes con VIH/sida e infecciones respiratorias. IPK, 2018.

Fuente: Historias clínicas, IPK

Las complicaciones de las infecciones respiratorias se presentaron en 32,8 % de los casos: insuficiencia respiratoria en 25 % de los casos y neumotórax en solo 6 %. Dichas complicaciones solo se presentaron en 4,2 % de los casos en los cuales se administró un esquema que incluía un solo antibiótico. En las infecciones por *M. tuberculosis* en las cuales se aplicó la terapéutica específica, las complicaciones fueron considerablemente menores (Gráfico 10 y 11).

Al valorar la respuesta terapéutica a través de la sobrevida del paciente, se observó que en aquellos individuos con esquemas de 3 drogas la mortalidad fue superior (7,6 %) a la sobrevida; en contraste con ello, los pacientes con monodrogas fallecieron en menor cantidad (2,5 %). Los casos con *M. tuberculosis* tuvieron una sobrevida del 16 % (Tabla 3 y Gráfico 12).

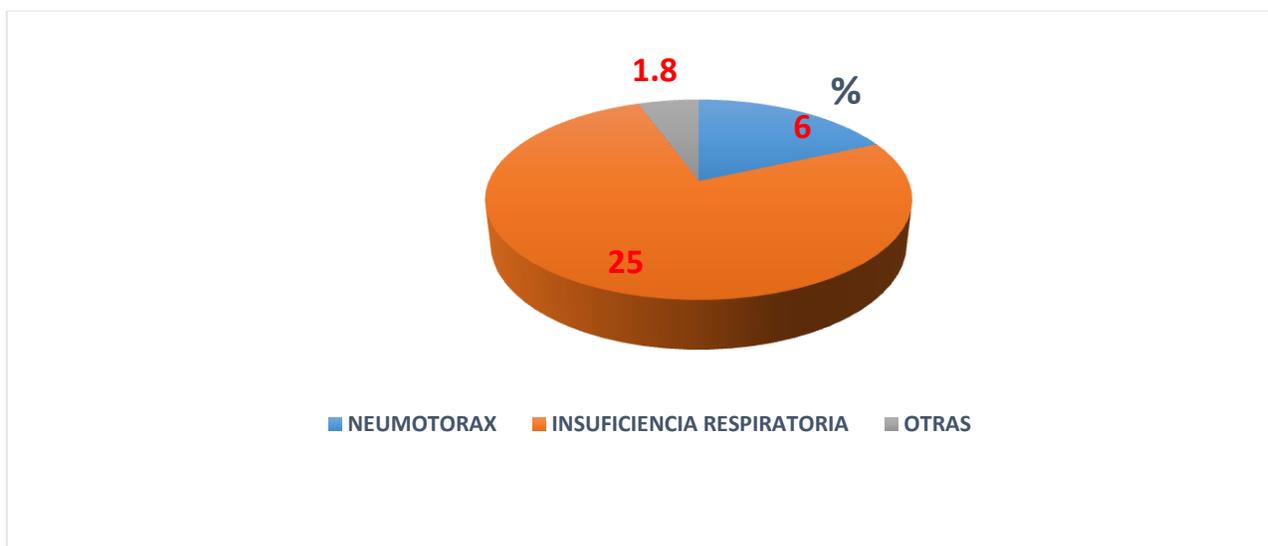


Gráfico 10. Distribución según complicaciones en pacientes con VIH/sida e infecciones respiratorias. IPK, 2018.

Fuente: Historias clínicas, IPK

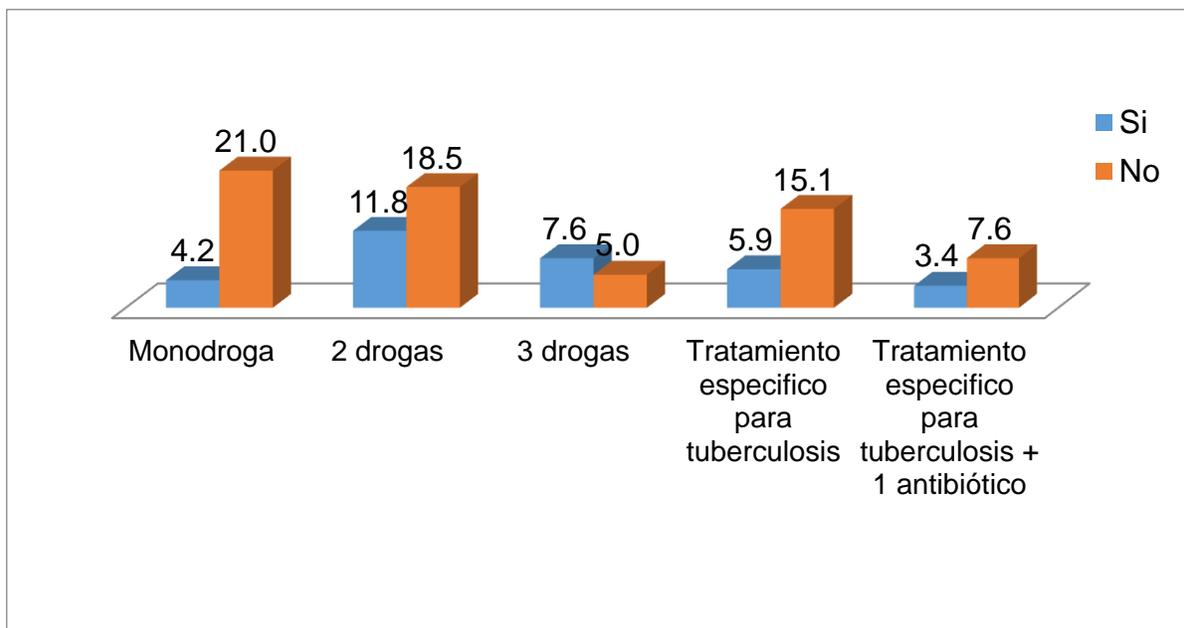


Gráfico 11. Distribución según tratamiento antibiótico y complicaciones en pacientes con VIH/sida e infecciones respiratorias. IPK, 2018.

Fuente: Historias clínicas, IPK

Tabla 3. Distribución según tratamiento antibiótico y evolución (estado al egreso) en pacientes con VIH/sida e infecciones respiratorias. IPK, 2018.

| Tratamiento antibiótico | Estado al egreso | | | | | |
|--|------------------|-------------|-----------|-------------|------------|------------|
| | Vivo | | Fallecido | | Total | |
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| Monodroga | 27 | 22,7 | 3 | 2,5 | 30 | 25,2 |
| 2 drogas | 27 | 22,7 | 9 | 7,6 | 36 | 30,3 |
| 3 drogas | 6 | 5,0 | 9 | 7,6 | 15 | 12,6 |
| Tratamiento específico para tuberculosis | 19 | 16,0 | 6 | 5,0 | 25 | 21,0 |
| Tratamiento específico para tuberculosis + 1 antibiótico | 10 | 8,4 | 3 | 2,5 | 13 | 10,9 |
| Total | 89 | 74,8 | 30 | 25,2 | 119 | 100 |

Fuente: Historias clínicas, IPK

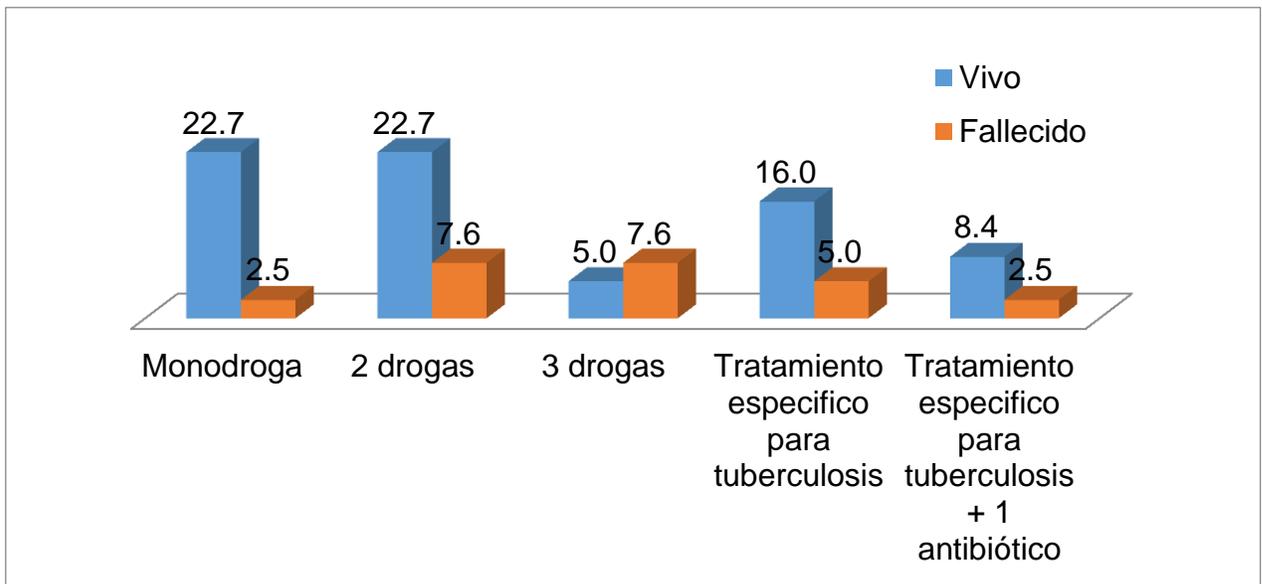


Gráfico 12. Distribución según tratamiento antibiótico y estado al egreso en pacientes con VIH/sida e infecciones respiratorias. IPK,2018.

Fuente: Historias clínicas, IPK.

Del total de pacientes el 25% falleció a causa de complicaciones de la infección respiratoria. Vale destacar que de estos el 10% se encontraban en debut sida.

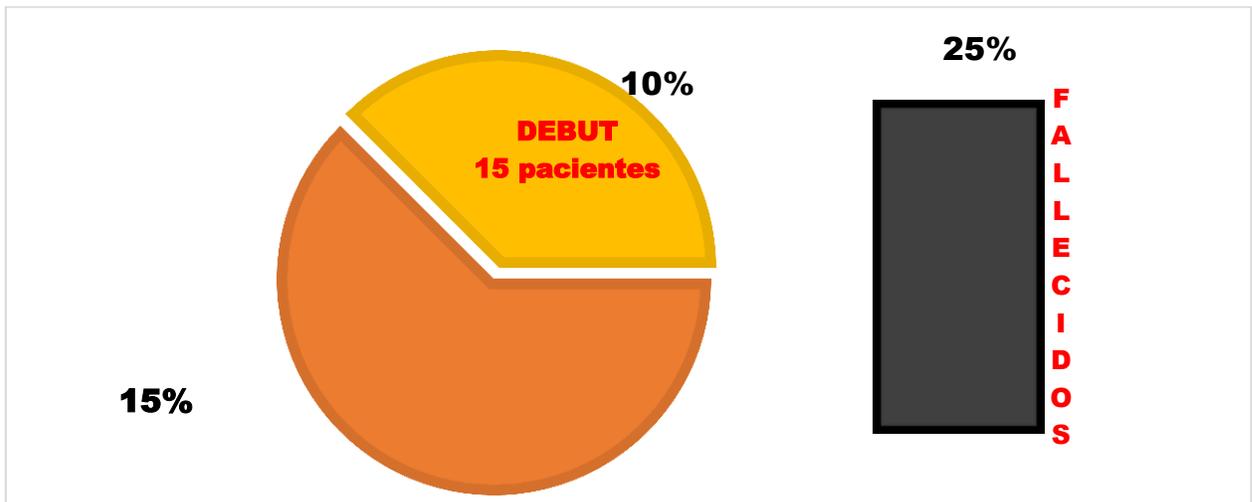


Gráfico 13. Distribución según porcentaje de fallecidos en pacientes con infecciones respiratorias y VIH/sida. IPK, 2018.

Fuente: Historias clínicas, IPK.

DISCUSIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un problema de salud pública mundial, a pesar de la introducción de la TARVAE y el manejo profiláctico de las infecciones oportunistas más prevalentes. En muchos de los casos, el compromiso pulmonar es la primera manifestación de la infección por VIH,³⁴ la cual se asocia en ocasiones con múltiples etiologías.³⁵

En la actualidad, puede considerarse al VIH, una enfermedad crónica con una tendencia creciente a la aparición de comorbilidades infecciosas,³⁶ lo que responde principalmente a un incremento en la esperanza de vida de esta población.³⁷

En esta investigación la muestra de estudio estuvo conformada por 119 pacientes los cuales tenían un promedio de edad de 41,2 años, siendo el 82,4 % hombres y 17,6 % mujeres, lo cual es muy similar a la reportado por Beltrán et al.³⁸ quienes en un estudio que incluyó 356 pacientes, 81,2 % eran hombres y 18,8 %, mujeres, con una media de edad de 36,5 años. Castañeda et al.³⁹ en un estudio realizado en la provincia de Santiago de Cuba, hallaron un predominio del género masculino en 87,5 %. Sin embargo, Agudelo-González et al.⁴⁰ describieron datos ligeramente diferentes, es decir, un promedio de edad de 38,6 años; y un predominio de hombres en 72,7 %.

En general la literatura mundial describe que la infección por VIH, son más frecuentes en hombres que en mujeres, en una relación 2,7:1.⁴¹ No obstante, estas son cada vez más prevalentes en mujeres y adolescentes, hasta casi igualar en algunas regiones la relación.⁴² En esta investigación, la edad de mayor prevalencia de los pacientes es similar a lo que ocurre en Honduras, Venezuela y algunos países de Europa, donde varía entre los 33 a los 40 años.⁴³

EL tabaquismo es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias. En esta muestra el 45,2% de los pacientes tenían presente este factor de riesgo. Esto coincide con un estudio realizado por Benito y colaboradores¹⁵ donde

plantean que fumar se asocia con un aumento de dos a cinco veces el riesgo de infecciones respiratorias sobre todo neumonía bacteriana.

Del total de la muestra en estudio, solo el 13 % mantenían una adherencia adecuada al TARVAE, lo cual contrasta con la serie de Agudelo-González et al.⁴⁹ en la cual 41% de la población estudiada recibía TARVAE con buena adherencia. En ambos casos son cifras inferiores si se compara con datos que mantienen poblaciones europeas, que alcanza el 85 %.⁴⁴

El uso de la terapia es un aspecto de gran importancia a valorar en los pacientes con VIH/sida ya que datos recientes documentan el impacto profundo del uso creciente de la TARVAE en la historia natural de la infección por el VIH, al aumentar el recuento de los linfocitos T CD4+; esto se ha asociado con el descenso de las hospitalizaciones, la disminución del número de infecciones oportunistas y el aumento de la supervivencia de los enfermos.⁴⁵

Las manifestaciones clínicas de sida se caracterizan por conteos de células T CD4+ menores de 200 cel/mm³ y la presencia de alguna de las llamadas enfermedades marcadoras de sida. Cuando estas manifestaciones clínicas se presentan como inicio de la infección en personas sin serologías para VIH anteriores, se clasifican como debut de sida.⁴⁶ Está descrito que las enfermedades causadas por gérmenes oportunistas, son la forma de presentación más frecuente en el debut de SIDA con conteos celulares muy bajos.⁴⁷ Esta forma de presentación de la enfermedad, se caracteriza por una profunda alteración del estado general del paciente, síndrome de desgaste, aparición de infecciones oportunistas, ciertas neoplasias y alteraciones neurológicas.

En esta investigación hubo 20 pacientes que se encontraban en debut de los cuales, el 75 % presentaron infección por *Pneumocystis jirovecii* y solo un 5% *Staphilococcus aureus*, no aislándose otro tipo de agente etiológico en este grupo Este hallazgo es similar al reportado en el estudio de Reyes-Corcho et al.⁴⁸ quienes obtuvieron la presencia de infecciones oportunistas como debut de SIDA en 32,4 % de los casos, destacándose la neurotoxoplasmosis y la neumonía por *Pneumocystis*

jirovecii. Pero difiere de series latinoamericanas y africanas, en donde cerca del 40 % de los pacientes que se diagnosticaron con sida, la detección de los casos de infección fue tardía.⁴⁹ En esta investigación la mayoría de las infecciones (37%) tenían un tiempo de evolución entre 1 a 6 meses.

Casi desde el mismo inicio de la epidemia de VIH se conoce que las infecciones respiratorias son la principal causa de morbilidad y mortalidad en individuos infectados por el VIH.⁵⁰ En el estudio doctoral del Otiniano⁵¹ de una muestra de 38 pacientes el 41,9% presentaron sepsis respiratoria.

Al respecto, en esta investigación de 404 pacientes atendidos en el IPK, 119 de ellos (29,5%) presentaron infección respiratoria; siendo las etiologías más frecuentes, *Pneumocystis jirovecii* (37%); *Mycobacterium tuberculosis* (31,1%); *Candida albicans* (21,8%); y *Klebsiella pneumoniae* (15,1%); estos resultados son similares a los reportados por múltiples autores.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* fue la primera infección oportunista documentada por Rey et al.⁵² en la población con VIH. Se presenta en pacientes con conteo de CD4⁺ menor a 200 células/mm³ y habitualmente con carga viral mayor a 10 000 copias.⁵³ Lo cual se corresponde con lo planteado por Hernández et al.⁵⁴ quienes hallaron un predominio de enfermedades oportunistas (neurotoxoplasmosis y *Pneumocystis jirovecii*) en las personas con conteos celulares menores de 50 cel/mm³.

En el estudio más reciente, en pacientes hospitalizados en Medellín, Montúfar et al.⁴⁴ describieron a *P. jirovecii* como agente infeccioso en solo 6,3 %; y Gamboa et al.²⁹ determinaron que la principal patología infecciosa oportunista concomitante fue la infección por *Pneumocystis jirovecii* en individuos con un valor de linfocitos CD4+ menor a 200 cel/mm³.

En los casos con VIH, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* presenta un comienzo subagudo de hasta varias semanas, con síntomas como fiebre, tos seca, anorexia y pérdida de peso. La exploración resulta inespecífica y muestra desde crepitantes

finos en las bases hasta taquipnea, taquicardia, hipoxia y cianosis. En la radiografía simple se pueden observar opacidades simétricas, difusas y bilaterales, preferentemente parahiliares, con apariencia de retículo nodulillar y patrón en vidrio deslustrado.⁵⁵

Con respecto a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, en el mundo se estima que de las personas que viven con VIH, al menos, 14 millones presentan infección por *Mycobacterium tuberculosis*.⁵⁶ La infección por VIH aumenta 20 veces el riesgo de desarrollar tuberculosis en comparación con pacientes seronegativos que viven en zonas endémicas. De hecho, la presencia del retrovirus favorece la reactivación de enfermedad latente y la progresión a enfermedad diseminada en casos de infección activa.⁵⁷ Adicionalmente, es la causa de muerte de una de cada tres personas con SIDA en el mundo,⁵⁸ por lo que es importante descartar esta patología en los pacientes sintomáticos respiratorios con diagnóstico de infección por VIH.

La tuberculosis puede desarrollarse en cualquier momento del curso de la enfermedad; no obstante, las manifestaciones clínicas varían según el grado de inmunosupresión. En los pacientes con conteo de CD4⁺ entre 350 y 400 células/mm³, los síntomas son similares a los de pacientes seronegativos; mientras que las personas con conteos iguales o menores a 200 células/mm³, usualmente, presentan un patrón de tuberculosis primaria, en el que las cavitaciones son menos frecuentes y la radiografía de tórax puede ser normal. Los pacientes en estadios avanzados presentan tuberculosis extrapulmonar diseminada.²⁸

Montúfar et al.⁴⁴ describieron que el agente infeccioso más prevalente en pacientes VIH es la *Mycobacterium tuberculosis* (38,1 %), seguido por *Histoplasma capsulatum* (7,9 %). Adicionalmente, reportaron como manifestación clínica más frecuente los síntomas respiratorios (66,7 %), seguidos por los gastrointestinales (47,6 %) y los neurológicos (34,9 %).

Murcia et al.⁵⁹ Realizaron un estudio en Bogotá en el cual las infecciones respiratorias por micobacterias, fueron prevalentes en 14 % y encontraron que los pacientes infectados por *Mycobacterium tuberculosis* tuvieron una supervivencia

mucho menor que aquellos infectados por otro tipo de micobacterias (28 % vs. 79 %, respectivamente).

Beltrán et al.^{39, 47} hallaron para el diagnóstico de tuberculosis un 19,9% de casos, lo cual es similar a lo estimado por la OMS para el 2014, de 12 %, ⁶⁰ ambos reportes obtuvieron frecuencias muy bajas con respecto a los obtenidos en esta investigación (31,1 %), lo cual si se asemeja a la presentación de tuberculosis pulmonar en Perú, la cual como infección oportunista en pacientes con infección por VIH es de 28 % y de hasta 50 % en pacientes en estadio sida.⁶¹

Entre los síntomas asociados a enfermedad por *M. tuberculosis*, los reportados con mayor frecuencia incluyen tos, fiebre, pérdida de peso, diaforesis y expectoración.⁶² El diagnóstico se realiza de la misma forma en que en las personas sin VIH. Frente a la sospecha de enfermedad latente, en pacientes asintomáticos sin historia de tuberculosis, la valoración inicial requiere una prueba cutánea de derivado proteico purificado, que se considera positiva con un resultado igual o mayor a 5 mm de induración; sin embargo, los individuos con inmunosupresión avanzada pueden presentar resultados falsos negativos. En los casos de enfermedad activa, el diagnóstico precisa un estudio microbiológico basado en las baciloscopias y el cultivo, y el diagnóstico definitivo necesita el aislamiento de *M. tuberculosis*.⁶³

Si bien en esta investigación la frecuencia de *Citomegalovirus* (CMV) fue muy baja (1,7 %), a nivel mundial este agente ha tomado un gran valor; dado que el 90 % de los pacientes con VIH están también infectados por el CMV y se cree que está asociado con un incremento en el número de pacientes a los que le han disminuido las opciones de la TARVAE, por lo que experimentan una disminución del número de linfocitos T CD4+ e incremento de la amenaza de la enfermedad por CMV.⁶⁴ Otras fuentes describen la infección por CMV como la tercera entidad en frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, produciendo neumonitis intersticial.⁶⁵

Con respecto a la *Echerichia coli* su presentación fue también muy baja (5,9%), lo que contrasta con lo hallado por Adhanom et al.²¹ los cuales encontraron que *E. coli* fue la segunda bacteria aislado; al igual que lo informado de Bahrein⁶⁶ y Nigeria.¹⁷

Las IO en pacientes VIH/sida se encuentran fuertemente relacionadas con los niveles de células CD4+. En esta investigación el 74,79 % las infecciones respiratorias se produjeron en individuos con menos de 199 cel/mm³; presentándose en este grupo el 24,4 % de los casos con *Pneumocystis jirovecii*. Al respecto, Agudelo-Gonzalez et al.⁴⁹ reportaron que el 39% de los pacientes presentaban leucopenia, y el 70 %, conteos de linfocitos TCD4+ < 200 cel/mm³, y el 64 %, viremia > 100 000 copias/mm³;⁴⁹ lo cual se asoció con 31% de casos con tuberculosis.⁴⁹

La proporción de nuevos diagnósticos que ocurren entre individuos con recuentos de células CD4 <350 cel/mm³ (es decir, diagnóstico en etapa tardía) destaca el hecho de que muchos diagnósticos nuevos no son casos nuevos de VIH. Por ejemplo, un estudio holandés de 2015 encontró que el 28% de los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) tenían un recuento de CD4 <350 cel/mm³ en el momento del diagnóstico.⁶⁷ Del mismo modo, la proporción de diagnósticos en etapa tardía en un estudio sudafricano de 2013 fue del 34%.⁶⁸ Es un objetivo reducir el tiempo entre la infección por VIH y el diagnóstico de VIH para que las personas puedan acceder a la TARVAE y reducir las infecciones oportunistas.

Es común que en los pacientes con VIH/sida la evolución de las infecciones respiratorias progresen en periodos cortos, con taquipnea, cianosis e hipoxemia severa hacia insuficiencia respiratoria grave.⁶⁹ En la presente serie se produjeron un total de las complicaciones de las infecciones respiratorias se presentaron en 31,1 % de los casos: insuficiencia respiratoria en 25 % de los casos y neumotórax en solo 6 %. Dichas complicaciones solo se presentaron en 4,2 % de los casos en los cuales se administró un esquema que incluía un solo antibiótico. En las infecciones por *M. tuberculosis* en las cuales se aplicó la terapéutica específica, las complicaciones fueron considerablemente menores.

La mortalidad en la presente serie fue del 25,2%; lo cual coincide con datos internacionales, como Gamboa et al.²⁹ quienes comunicaron una mortalidad de 26,3% fallecidos de una muestra de 83 pacientes. Por otro lado, Acevedo et al.,⁷⁰ en un hospital en Medellín, entre 2007 y 2011, encontraron que el 23,1% de los

pacientes infectados por *Pneumocystis jirovecii* ingresaba a la unidad de cuidados intensivos (UCI) con una mortalidad global del 11,5 %. Y en la serie de Agudelo-Gonzalez et al.⁴⁹ se reportaron 13% de muertes hospitalaria asociadas con infecciones respiratorias.

La TARVAE ha alterado la historia natural de la enfermedad respiratoria asociada al VIH, por lo que las infecciones respiratorias oportunistas agudas y potencialmente mortales, por ejemplo, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, son mucho menos comunes. Esto ha reducido la incidencia de patología respiratoria relacionada con el sida, por ejemplo, existe una clara evidencia de una reducción en la incidencia de TB después de la TARVAE en todos los estratos de recuento de CD4.⁷¹ Esto significa que la infección por VIH puede ser una enfermedad crónica manejable, con personas el tratamiento antirretroviral tiene una esperanza de vida que se aproxima a la de la población general.⁷² Sin embargo, las personas VIH positivas parecen continuar teniendo una mayor frecuencia de enfermedades respiratorias en comparación con la población general.⁷³ Esto es importante dado que es probable que las afecciones respiratorias se vuelvan más comunes a medida que las poblaciones envejecen.

CONCLUSIONES

- ✓ Los hallazgos demográficos encontrados en el estudio se corresponden con las características de la epidemia cubana, donde predominan los casos del género masculino y adultos entre 35 y 50 años de edad.
- ✓ La investigación sustenta la importancia de evitar el hábito de fumar en la población VIH/sida, que por su propio estado inmune ya está predispuesta a adquirir afecciones respiratorias.
- ✓ El trabajo demuestra que en la población estudiada las infecciones respiratorias tienen relación con el estado inmune del enfermo y con la adherencia a la terapia antirretroviral.
- ✓ La identificación oportuna del agente etiológico y su tratamiento antimicrobiano específico son esenciales para la evolución favorable del paciente VIH/sida afectado por una infección respiratoria.

RECOMENDACIONES.

- ✓ Discutir los resultados de este estudio en diferentes instituciones encargados de la atención a pacientes con VIH/sida.
- ✓ Diseñar estudios con un tamaño de muestra más amplia, utilizando otras variables, con el fin de enriquecer el estudio realizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNAIDS. Report on the global aids epidemic. 2010:8. http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_em.pdf
2. UNAIDS. AIDS by numbers - 2016. AIDS BY THE NUMBERS - 2016. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/AIDS-by-the-numbers>.
3. ONU/SIDA. Hoja Informativa. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida, 2016. <http://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
4. UNAIDS. Epidemic transition metrics. 'AIDSinfo'. <http://aidsinfo.unaids.org/>
5. UNAIDS 'AIDSinfo' <http://aidsinfo.unaids.org/>
6. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2019. <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>
7. Reyes S, Del Campo Mulet E, Nápoles Smith N, Cuba M, Arias IJ. Aspectos clínico-epidemiológicos en pacientes con coinfección por sida y tuberculosis en la provincia de Santiago de Cuba. MEDISAN. 2016;20(10). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016001000010
8. Besse R, Romero L, Cobo E, Minier L, Esther E. Enfoque clínico y epidemiológico de pacientes con VIH/sida atendidos en un servicio de urgencias y emergencias. MEDISAN 2018;22(7). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000700497
9. Jones J, Sullivan PS, Curran JW. Progress in the HIV epidemic: Identifying goals and measuring success. PLOS Med. 2019 Jan 18;16(1): e1002729. doi: 10.1371/journal.pmed.1002729. PubMed PMID: 30657770; PubMed Central PMCID: PMC6338352. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6338352/>.

-
10. Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, Sullivan KM, Abrams E, Farley J, et al. Trends in opportunistic infections in the pre-and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004. *Pediatrics*. 2017; 120:100-9
 11. Boyton RJ. Infectious lung complications in patients with HIV/AIDS. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:203.
 12. Yazdan Y, Chêne G, Losina E, Goldie SJ, Merchadou LD, Alfandari S, et al. Incidence of primary opportunistic infections in two human immunodeficiency virus-infected French clinical cohorts. *Int J Epidemiol*. 2015;30: 864-71.
 13. Amorim A, Sucena M, Fernandes G, Magalhaes A. Pleural disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Port Pneumol*. 2014;10(3):217-25.
 14. Narayan swami G, Salzman SH. Bronchoscopy in the immunodeficiency virus-infected patient. *Semin Respir Infect*. 2015;18(2):80-6.
 15. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: An update in the 21st century. *Eur Respir J*. 2016;39:730---45, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00200210>. <https://erj.ersjournals.com/content/39/3/730>
 16. Sarkar P, Rasheed HF, “Clinical review: Respiratory failure in HIV-infected patients - a changing picture,” *Critical Care*, 2015;17(3):228.
 17. Ojo-Bola O, Oluyeye A. “Antibiotics resistance of bacteria associated with pneumonia in HIV/AIDS patients in Nigeria,” *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology*, vol. 2, no. 6, pp. 138–144, 2014.
 18. Brecher CW, Aviram G, Boiselle PM. “CT and radiography of bacterial respiratory infections in AIDS patients,” *American Journal of Roentgenology*, 2016;180(5):1203–1209.

-
19. Ngekeng S, Pokam B, Meriki H, Njunda A, Assob J, Ane-Anyangwe I, "High prevalence of bacterial pathogens in sputum of tuberculosis suspected patients in buea," *British Microbiology Research Journal*, 2016;11(5):1–8.
20. Krishnamurthy A, Palombo E. "Current therapeutics and prophylactic approaches to treat pneumonia," *The Microbiology of Respiratory System Infections*, 2016;263.
21. Adhanom G, Gebreegziabher D, Weldu Y, Gebreyesus A, Araya T, Legese H, ET AL. *BioMed Research International* Volume 2019:9. <https://doi.org/10.1155/2019/8768439>. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/8768439/>
22. Cañas A, Garzón JR, Hernández C, Burbano JF, Cita JE, Parra-Giraldo CM. Colonización por *Pneumocystis jirovecii* en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Univ. Med.* 2018; 59(3). doi: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed.59-3.pneu>. <http://www.scielo.org.co/pdf/unmed/v59n3/0041-9095-unmed-59-03-00059.pdf>
23. Cerón I, Rabagliati R, Langhaus J, Silva F, Guzmán A, Lagos M. Características clínicas, diagnósticas y pronósticas de pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana e individuos inmunocomprometidos por otra etiología. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (4): 417-424. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v31n4/art07.pdf>
24. Aznarán R, Zamorano A. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en niño inmunocompetente: revisión de un caso. *Neumol Pediatr* 2018; 13 (3): 122 – 124. https://www.neumologia-pediatrica.cl/wp-content/uploads/2018/10/7_neumonía.pdf
25. López-Álvarez R, Badillo-López C, Cerna-Cortés JF, Castillo-Ramírez I, Rivera-Gutiérrez S, Helguera Repetto AC, et al. First insights into the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from HIV-infected Mexican patients and mutations causing multidrug resistance. *BMC Microbiol.* 2010; 10:82. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-82>.

-
26. Boletín Epidemiológico Mensual. http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/VIH/Boletin_2016/agosto.pdf
27. González L, Hincapié M, Tassinari S, Cañas A, Preciado C. Compromiso pulmonar en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Univ. Med. 2018;59(1):1-14. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed59-1.cppi>. https://www.researchgate.net/publication/324551873_Compromiso_pulmonar_en_pacientes_con_infeccion_por_el_virus_de_inmunodeficiencia_humana_VIH
28. Gamboa-Acuña B, Guillén-Zambrano R, Lizzetti-Mendoza G, Soto A, Lucchetti-Rodríguez A. Factores asociados a sobrevida en pacientes con co-infección VIH-TBC en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Perú, durante los años 2004-2012. Rev. chilena Infectol 2018; 35 (1): 41-48. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v35n1/0716-1018-rci-35-01-0041.pdf>
29. Boza R. Revisión de Tema: Patogénesis del VIH/SIDA. Rev CI Esc Med UCR. 2017;5(1). <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2017/ucr175a.pdf>
30. Global HIV and AIDS statistics-2018 fact sheet. <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
31. Lamotte JA. Proceso de la infección por VIH/SIDA. Uso e importancia de las terapias antirretrovirales de alta eficacia (TARVAE). En: Ferrer Savigne Y, Valdés Triguero JR, Fernández Mora K, Arias Deroncerés I, Lamotte Castillo JA, Vélez Cardero S, et al. Temas de consultas sobre ITS-VIH/sida. La Habana. Editorial Lazo Adentro; 2013:17-29.
32. Mitchell HK, Harry H. HIV infection. En: Laurence MT, Stephen JM, Maxine AP. Current medical diagnosis treatment. Washington, DC: Mc Graw-Hill Medical Publishing Division; 2015: 1323-53.

-
33. Navarro M. Infección VIH en Pediatría. *Pediatr Integral* 2018;22(7):333–341. https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/xxii07/04/n7-333-341_MarisaNavarro.pdf
34. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. Bogotá: Ministerio; 2014.
35. Montúfar-Andradea FE, Villa-Franco JP, Montúfar-Pantoja MC, Cadavid-Usuga JC, Monsalve MA, Zuluaga M, et al. Compromiso pulmonar en pacientes hospitalizados con infección por el virus de inmunodeficiencia humana en el Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia). *Infection*. 2016;20(4):211---217. <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v20n4/0123-9392-inf-20-04-00211.pdf>
36. Maximous S, Huang L, Morris A. Evaluation and diagnosis of HIV-associated lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(2):199-213.
37. Triplette M, Crothers K, Attia EF. Non-infectious pulmonary diseases and HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(3):140-8.
38. Beltrán-León M, Pérez-Llanos F, Sánchez L, Parra-López C, Navarrete M, Sánchez R, et al. Prevalencia y factores asociados a la tuberculosis y las micobacteriosis en pacientes positivos para HIV en Bogotá. *Biomédica* 2018; 38:120-7. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3410>. <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v38n1/0120-4157-bio-38-01-00120.pdf>
39. Castañeda E, Baute N, Silva M, Ibarra D, Jiménez M. Comportamiento de portadores de VIH/sida en el municipio de El Frente. *MEDISAN* 2014;18(6). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000600007
- 40 Agudelo-Gonzalez S, Murcia-Sanchez F, Salinas D, Osorio J. Infecciones oportunistas en pacientes con VIH en el hospital universitario de Neiva, Colombia. 2007-2012. *Infectio*. 2015;19(2):52---59.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2014.11.008>. <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v19n2/v19n2a02.pdf>

41. Franco C, Ferrer H, Sánchez L, Oletta JF. Infecciones oportunistas en individuos VIH (+) hospitalizados. Hospital Vargas de Caracas, 2005-2006. CIMEL. 2008; 13:2.

42. UNAIDS. The Gap Report. UNAIDS: Geneva, 2014. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf

43. Maurera ED, Reyes Y, Guerrero JM, Herde JD, Capriles AE, Díaz MS, et al. Epidemiología de la infección por HIV/SIDA en el Servicio de Medicina Interna III del Hospital Vargas de Caracas. *Med Interna (Caracas)*. 2011; 27:137-43.

44. Podlekareva D, Mocroft A, Dragsted UB, Ledergerber B, Beniowski M, Lazzarin A, et al. Factors associated with the development of opportunistic infections in HIV-1-infected adults with high CD4+ cell counts: A EuroSIDA study. *J Infect Dis*. 2006; 194:633-41.

45. Akgün K, Huang L, Morris A, Justice A, Pisani M, Crothers K. Critical Illness in HIV-Infected Patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Proc Am Thorac Soc*. 2011 Jun;8(3):301-7. doi: 10.1513/pats.201009-060WR.

46. Oropesa L, Sánchez L, Berdasquera D, Gala A, Pérez J, Lantero MI. Debut clínico de Sida en Cuba. *Rev cubana Med Trop*. 2007;59(2):127-33.

47. Cello JP, Day LW. Idiopathic AIDS enteropathy and treatment of gastrointestinal opportunistic pathogens. *Gastroenterology*. 2015;136(6):1952–65.

48. Reyes A, Mosquera MA, Bouza Y, Pérez J, Hernandez V, Jam B, et al. Impacto de la terapia antirretroviral de alta eficacia en la respuesta clínica e inmunoviológica en enfermos Sida. *Rev. Cubana Med. Trop*. 2017;9(2):127-33.

-
49. Roctus A, Calderon TP, Cortes JA. Características clínicas de los pacientes positivos para VIH que consultaron por primera vez al Hospital Central de Maputo (Mozambique): diferencias entre la situación de África y la de Colombia. *Infect.* 2016; 11:104---100.
50. Kibiki GS, Beckers PJ, Mulder B, Arens T, Mueller A, Boeree MJ. et al., "Aetiology and presentation of HIV/AIDS-associated pulmonary infections in patients presenting for bronchoscopy at a referral hospital in Northern Tanzania," *East African Medical Journal*, 2015;84, (9):420–428.
51. Otiniano M. Características clínico epidemiológicas asociadas a la mortalidad por VIH-SIDA en el Hospital Guillermo Almenara durante el periodo 2012-2014. [Tesis]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima – Perú 2015. http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/4032/Otiniano_em.pdf;jsessionid=0CF5F549CB58CFD836C0631DFF7C029D?sequence=1
52. Rey A, Losada C, Santillan J, et al. Pneumocystis jiroveci infection in patients with and without HIV: A comparison. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32(2):175-80.
53. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS.* 2014;15(14):1831-6.
54. Hernández D, Pérez J, Can A. Enfermedades oportunistas en pacientes VIH/sida con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* 2015; 34(3):254-263. <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v34n3/ibi06315.pdf>
55. Belda I, Soliva D, Jiménez V. Neumonía por Pneumocystis jiroveci como debut del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). *Revista Argentina de Radiología.* 2016;80(2):81-158. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-radiologia-383-articulo-neumonia-por-pneumocystis-jiroveci-como-S0048761915001441>.

-
56. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: The epidemiology and the response. *Clin Infect Dis*. 2010;50 Suppl 3:1-7.
57. Cortés JA, Hidalgo P, Rey Sánchez DL, Parra Serrano GA, Gutiérrez IF. Tuberculosis en pacientes con infección por VIH en el Hospital Universitario de San Ignacio, 2002-2006. *Infectio*. 2007; 11:16-22.
58. Organización Panamericana de la Salud. Coinfección TB/VIH: Guía clínica. Washington, D.C.: OPS; 2015.
59. Murcia IM, León CI, De la Hoz F, Saravia J. Asociación micobacterias-VIH/sida en pacientes atendidos en un hospital universitario en Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública*. 2016; 9:97-105.
60. Arenas NE, Ramírez N, González G, Rubertone S, García AM, Gómez-Marín JE, et al. Estado de la coinfección tuberculosis/virus de la inmunodeficiencia humana en el municipio de Armenia (Colombia): experiencia de 10 años. *Infectio*. 2012; 16:140-7.
61. Mendoza A, Iglesias D. Tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA. *Acta Méd. Peruana*. 2008; 25: 247-54
- 62 Jacobson KR. Tuberculosis. *Ann Intern. Med*. 2017;166(3): ITC17-32.
63. González L, Hincapié M, Tassinari S, Cañas A, Celis C. Compromiso pulmonar en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Universitas Médica*, 2018;59(1). DOI: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed59-1.cppi> [https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/59-1%20\(2018-1\)/231054404007/](https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/59-1%20(2018-1)/231054404007/)
64. Xiao J, Gao G, Li Y, Zhang W, Tian Y, Huang Y, et al. Spectrums of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected patients in tertiary care hospital, China. *PLoS ONE*. 2013;8(10): e75915.

-
65. Valdés F, Fonseca C, Capó de la Paz V, Bosch L, Menéndez A, Rivera C, et al. Infección por Citomegalovirus en pacientes VIH/sida. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2015;31(2):113-126. <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v31n2/hih03215.pdf>
66. Saeed NK, Farid E, Jamsheer AE, "Prevalence of opportunistic infections in HIV-positive patients in Bahrain: A four-year review (2009-2013)," *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2015;9(1):60–69.
67. Van Sighem A, Nakagawa F, De Angelis D, Quinten C, Bezemer D, de Coul EO, et al. Estimating HIV Incidence, Time to Diagnosis, and the Undiagnosed HIV Epidemic Using Routine Surveillance Data. *Epidemiology*. 2015;26(5):653–60. 10.1097/EDE.0000000000000324
68. Drain PK, Losina E, Parker G, Giddy J, Ross D, Katz JN, et al. Risk factors for late-stage HIV disease presentation at initial HIV diagnosis in Durban, South Africa. *PLoS ONE*. 2013;8(1): e55305 10.1371/journal.pone.0055305
69. Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *Ther Adv Respir Dis*. 2011;5(1):41-59.
70. Acevedo J, González J, Sánchez M, Tobón CM. Incidencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida en el Hospital La María de Medellín (Colombia), entre 2008-2009. *Infectio*. 2012; 16:23-30.
71. Brown J, Roy A, Harris R, Filson S, Johnson M, Abubakar I, et al. Respiratory symptoms in people living with HIV and the effect of antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis *Thorax* 2017;72:355-366. <https://thorax.bmj.com/content/72/4/355>
- 72 Smith CJ, Ryom L, Weber R, *Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al.* Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a

multicohort collaboration. *Lancet* 2014; 384:241–8. doi:10.1016/S0140-6736(14)60604-8.

73. Drummond MB, Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir Med* 2014; 2:583–92. doi:10.1016/S2213-2600(14)70017-7.

ANEXO 1. Tabla de recolección de datos.

| Variable | Dimensión | Instrumento |
|----------------------------------|--|--------------------|
| Edad | - 20 a 24. - 25 a 29. - 30 a 34. - 35 a 39. - 40 a 44. - 45 a 49. - 50 a 54. - 55 a 59. - 60 a 64. | Historia clínica |
| Género | -Femenino. -Masculino. | Historia clínica |
| Color de la piel | - Blanca. - Mestizo. - Negro. | Historia clínica |
| Hábito de fumar | - Si. -No. | Historia clínica |
| Estado de reclusión | - Si. -No. | Historia clínica |
| Tiempo de diagnóstico VIH | - Debut. - 1 a 6 meses. - 7 a 12 meses. - Más de 12 meses. | Historia clínica |
| Recuento de células TCD4+ | - Menos de 199/mm ³ . - 200-499/mm ³ . - Más de 500/mm ³ . | Historia clínica |
| Carga viral | - < 100 000 copias/ml. - 100 000 – 299 000 copias/ml. - 300 000 – 500 000 copias/ml. - > 500 000 copias/ml. | Historia clínica |
| Uso de la TARVAE | - Si. - No. | Historia clínica |

| Variable | Dimensión | Instrumento |
|-------------------------------|---|---|
| Diagnóstico etiológico | <ul style="list-style-type: none"> - <i>Candida albicans</i>. - <i>Klebsiella pneumoniae</i>. - <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. - <i>Pneumocistis jiroveci</i>. - <i>Pseudomona aureuginosa</i>. - <i>Staphylococcus aureus</i>. - <i>Enterobacter cloacae complex</i>. - <i>Streptococcus pneumoniae</i>. - Poliinfección. | Historia clínica. Registro microbiología |
| Tratamiento | <ul style="list-style-type: none"> - Monodroga. - 2 drogas. - 3 drogas. - Tratamiento específico para tuberculosis. - Tratamiento específico para tuberculosis + 1 antibiótico. | Historia clínica |
| Complicaciones | <ul style="list-style-type: none"> -Sí -No | Historia clínica |
| Estado al egreso | <ul style="list-style-type: none"> - Vivo. - Muerto. | Historia clínica |