



**Máster en Enfermedades  
Infecciosas y Salud Internacional**

Trabajo fin de máster

**FACTORES PREDICTORES DEL  
DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DE LA  
NEUMONÍA NO OPORTUNISTA EN  
PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH**

Autora: Elena Ruiz Belmonte  
48523858E

Tutora: Mar Masiá Canuto

**BACKGROUND:** Since the introduction of highly active antiretroviral therapy, the rate of opportunistic infections in patients with HIV infection suffered a significant decline, becoming hospitalizations because of pneumonia, a leading cause of morbidity and mortality in this population. Therefore, it is essential to characterize these events, and to identify factors that may affect the incidence and evolution.

**OBJECTIVES:** To describe the characteristics of HIV-infected patients who develop pneumonia, recurrence and long term mortality in relation to it, and identify predictors of these events.

**MATERIAL AND METHODS:** Prospective, observational and analytical study of a contemporary open multicentric cohort of HIV patients who were naïve to antiretroviral treatment when they started. We selected all patients during follow-up developed pneumonia and subsequently identified those who developed recurrence of the same or mortality in 90 days.

**RESULTS:** We identified 145 patients who developed pneumonia. Regarding the group not developed, they were older (42 vs. 38.5,  $p < 0.0001$ ), lower level of college (6.89% vs. 22.81%,  $p < 0.0001$ ), and got HIV infection by no-sexual transmission (28.27% vs. 11.05%,  $p < 0.0001$ ). The median CD4 baseline was lower (222 cells/mm<sup>3</sup> vs. 384 cells/mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ), as the CD4 nadir (168 cells/mm<sup>3</sup> vs. 294 cells/mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ) and final CD4 (238 cells/mm<sup>3</sup> vs. 530 cells/mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ). They had higher viral load, especially nadir (5770 IU/mL vs. 49 IU/mL,  $p < 0.0001$ ) and final (20160 IU/mL vs. 50 IU/mL,  $p < 0.0001$ ). The proportion of patients without antiretroviral treatment (51.03% vs. 33.75%,  $p < 0.001$ ) and coinfecting with HCV (33.79% vs. 14.64%,  $p < 0.001$ ) were higher. Age (HR 5.99, 95% CI 2.95-12.15), CD4 prior to the event (HR 0.73, 95% CI 0.60 to 0.88) and viral load prior to the event (HR 1.35, 95% CI 1.29-1.41), were independently associated with the development of pneumonia. Twenty patients developed recurrence. Regarding those not presented it, they had lower CD4 counts baseline (153 cells/mm<sup>3</sup> vs. 240 cells/mm<sup>3</sup>,  $p=0.0267$ ), and higher viral load (211193.5 IU/mL vs. 79342 IU/mL,  $p=0.0157$ ), CD4% were lower in every determinations. CD4 nadir (HR 0.82, 95% CI .68-.97) and viral load nadir (HR 1.15, 95% CI 1.01-1.32) were independently associated with the development of recurrence. Nine patients died, they were greater proportion of HCV infected (77.78% vs. 69.12%,  $p=0.0072$ ). CD4 baselines were associated independently to long-term mortality (HR 0.78, 95% CI).

**CONCLUSIONS:** Decreased levels of CD4 may be a risk predictor of developing pneumonia, recurrent, even long-term mortality by it. High levels of viral load could be a risk factor for the development of pneumonia and recurrence.

**RESUMEN:** Tras la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad, la tasa de infecciones oportunistas en el paciente con infección por VIH sufrió un importante descenso, pasando a ser las hospitalizaciones por neumonía una de las principales causas de morbimortalidad en esta población. Por ello, se hace esencial caracterizar estos eventos, e identificar factores que puedan afectar a su incidencia y evolución.

**OBJETIVOS:** Describir las características de los pacientes con infección VIH que desarrollan neumonía, recurrencia y mortalidad a largo plazo en relación a ella e identificar factores predictores de dichos eventos.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio prospectivo, observacional y analítico de una cohorte abierta multicéntrica contemporánea de pacientes VIH naïves al tratamiento antirretroviral a su entrada. Seleccionamos a todos los pacientes que durante el seguimiento desarrollaron una neumonía y, posteriormente, identificamos aquellos que desarrollaron recurrencia de la misma o mortalidad en los 90 días posteriores.

**RESULTADOS:** Identificamos 145 pacientes que desarrollaron neumonía. Respecto al grupo que no la desarrolló, en éstos encontramos mayor edad (42 vs. 38.5,  $p < 0.0001$ ), menor nivel de estudios universitarios (6.89% vs. 22.81%,  $p < 0.0001$ ), y mayor adquisición de la infección VIH por vía no-sexual (28.27% vs 11.05%,  $p < 0.0001$ ). La mediana de CD4 basales era inferior (222 cel/mm<sup>3</sup> vs. 384 cel/mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ), al igual los CD4 nadir (168 cel/mm<sup>3</sup> vs 294 cel/mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ), y finales (238 cel/mm<sup>3</sup> vs. 530 cel/mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ). Presentaban carga viral superior, sobre todo nadir (5770 UI/mL vs. 49 UI/mL,  $p < 0.0001$ ) y final (20160 UI/mL vs 50 UI/mL,  $p < 0.0001$ ). La proporción de pacientes sin tratamiento antirretroviral (51.03% vs 33.75%,  $p < 0.001$ ) y la de coinfectados por el VHC (33.79% vs 14.64%,  $p < 0.001$ ) fueron superiores. La edad (HR 5.99, IC 95% 2.95-12.15), los CD4 previos al evento (HR 0.73, IC 95% 0.60-0.88) y la carga viral previa al evento (HR 1.35, IC 95% 1.29-1.41), se asociaron de forma independiente al desarrollo de neumonía. Veinte pacientes presentaron recurrencia. Respecto a los que no la presentaron, éstos tenían menores valores de CD4 basales (153 cel/mm<sup>3</sup> vs 240 cel/mm<sup>3</sup>,  $p = 0.0267$ ) y una mayor carga viral (211193.5 UI/mL vs 79342 UI/mL,  $p = 0.0157$ ). Los %CD4 fueron inferiores en todas las determinaciones. Los CD4 nadir (HR 0.82, IC 95% 0.68-0.97) y la carga viral nadir (HR 1.15, IC 95% 1.01-1.32) se asociaron de forma independiente al desarrollo de recurrencia. Fallecieron 9 pacientes, en los que había mayor proporción de infectados por el VHC (77.78% vs 69.12%,  $p = 0.0072$ ). Los CD4 basales se asociaron de forma independiente a la mortalidad a largo plazo (HR 0.78, IC 95%).

**CONCLUSIONES:** Los niveles disminuidos de CD4 podrían ser un marcador útil en la predicción del riesgo de desarrollo de neumonía, recurrencia, incluso mortalidad a largo plazo por la misma. Niveles elevados de carga viral podrían ser factor de riesgo para el desarrollo de neumonía y su recurrencia.

## ÍNDICE

Introducción .....	5
Objetivos .....	8
VARIABLES .....	9
Material y métodos .....	10
Resultados .....	12
Discusión .....	20
Conclusiones .....	24
Bibliografía .....	26

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas respiratorias son una de las complicaciones infecciosas más comunes en la población VIH, siendo la neumonía adquirida en la comunidad una de las principales causas de aumento de morbilidad y mortalidad en dicha población [1,2]. Además, cuando esta se produce de forma recurrente (dos o más episodios en un año), se considera marcador de alteración de la función inmune, comenzándose a considerar éste criterio definitorio de SIDA por el Centro de Control de Enfermedades Infecciosas de los EE.UU. (CDC) en 1993.

Globalmente en 2010, aproximadamente 34 millones de personas vivían con la infección del virus de la inmunodeficiencia humana y se estima que 1,8 millones de personas murieron al adquirir el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) [3]. Desde la introducción de la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA), la tasa de infecciones oportunistas sufrió una gran caída, con una importante disminución en número de hospitalizaciones y muerte [4]. Del mismo modo, disminuyó la incidencia de neumonía comunitaria [5], sin embargo, esta no ha sufrido una caída tan dramática, presentándose todavía con una frecuencia considerable respecto a la población VIH negativa [6].

Las altas tasas de neumonía bacteriana en individuos infectados por el VIH son fruto de la unión de varios factores: se han observado cambios en mecanismos de defensa inespecíficos y locales pulmonares, entre los que se encuentran el surfactante, los macrófagos alveolares, y la producción de citocinas [7]; por otro lado, se produce un defecto cualitativo en las células B, deteriorándose la capacidad efectiva de producir anticuerpos específicos contra determinados patógenos y favoreciendo la infección por microorganismos encapsulados, frecuentemente responsables de este tipo de infecciones; además, se ve alterada tanto en número como en función la actividad neutrofílica, esencial en la respuesta inmunitaria [8].

De esta forma, vemos aumentada la incidencia de neumonía en la población VIH respecto a la población general. Esta se puede dar en cualquier etapa de la enfermedad y con cualquier recuento de CD4, si bien es cierto que la frecuencia se verá aumentada ante peores estados inmunitarios. Se han asociado con un aumento

de la incidencia un recuento bajo de CD4, la mala adherencia al tratamiento o el mal control de la replicación viral [6, 9, 10].

El comportamiento clínico de las neumonías bacterianas en el paciente infectado por VIH es similar al del paciente no infectado, presentándose como fiebre, disnea, tos y expectoración. El germen más común continua siendo *Streptococcus pneumoniae*, igual que en la población VIH negativa, pero sí vemos un perfil distinto en el resto de patógenos. Se observa menor incidencia por gérmenes atípicos y aumentada la presencia de otros como *Pseudomonas Aeruginosa* y *Staphylococcus Aureus*, teniendo siempre presente la posibilidad de las especies meticilín resistentes. [8].

Estas particularidades de la neumonía bacteriana en la población VIH, hacen necesario el conocimiento del comportamiento de la misma. Innumerables estudios existen acerca de factores de riesgo, pronóstico, recurrencia, o mortalidad de la neumonía bacteriana comunitaria, pero el conocimiento de la misma en la población VIH es mucho más reducido.

Una de nuestras principales dudas, crece en torno a la peculiaridad de factores de riesgo de desarrollo de neumonía en la población infectada por el virus de inmunodeficiencia humana. Además de compartir los clásicos de la población general, se ha observado la frecuencia aumentada en otros factores asociados a la infección y, sobre todo, a la alteración de la inmunidad que ella conlleva. Aunque, por un lado, se aprecia que la seroconversión reciente incrementa el riesgo de adquirir neumonía, la incidencia de esta permanece similar a la población general mientras las cifras de CD4 permanezcan por encima de  $500 \text{ cel/mm}^3$ , viéndose significativamente aumentado el riesgo cuando estas descienden por debajo de  $200 \text{ cel/mm}^3$  [7].

Más claramente establecidos como factores de riesgo, se encuentra el tabaquismo, el alcohol y el uso de drogas por vía parenteral [7, 11, 12], este último por un doble mecanismo: por un lado, la adquisición de microorganismos infecciosos por esta vía y, por otro, el posible deterioro del nivel de conciencia, favoreciendo microaspiraciones de la flora orofaríngea particular de esta población.

En el año 2013 Mussini et al., [13] analizaron la incidencia, el tiempo y los determinantes de neumonía bacteriana, en la cohorte italiana de pacientes naive, ICONA. Observaron como, además de los factores de riesgo tradicionales (edad, sexo, tabaco), el evento fue más probable que ocurriera en pacientes con viremia VIH positiva, bajos valores de CD4 nadir, valores elevados de CD8, la iniciación de TAR tardía y valores bajos de hemoglobina.

El conocimiento de biomarcadores predictores de neumonía en la población VIH positiva también es muy limitado. Bjerk et al., [14] en el año 2013 realizaron un estudio anidado de casos y controles (pacientes que desarrollaban neumonía bacteriana vs. pacientes sin neumonía), todos ellos positivos para la infección por VIH y en tratamiento antirretroviral. Se realizaron determinaciones basales de células claras secretoras de proteína 16 (CC16), proteína surfactante D (SP-D), proteína C reactiva (hs-PCR), interleuquina 6 (IL-6), y dímero D (DD), encontrando asociación entre niveles más altos de algunos de los marcadores inflamatorios (hs-PCR, IL-6 y DD) y un mayor riesgo de desarrollar neumonía bacteriana.

Otra necesidad que planteamos, es la de conocer factores de riesgo de mortalidad por neumonía en la población VIH. Existe demostrada evidencia del uso determinadas escalas pronósticas (CURB-65 [15], PSI score [16]) para conocer el riesgo de muerte en pacientes con neumonía bacteriana comunitaria, pero la aplicación de las mismas no está tan clara en los pacientes con infección VIH positiva.

Almeida et al., [10] realizaron un estudio que incluía todas las neumonías bacterianas en pacientes VIH positivos que ingresaron en su hospital, y observaron que aquellos pacientes con deterioro del estado inmunitario con cifra de CD4 menor a  $200 \text{ cel/mm}^3$ , presentaban similar CURB-65 ajustado a mortalidad, pero mayor riesgo de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y de intubación orotraqueal.

De forma similar, Maddendu et al., [17] analizaron la mortalidad de la neumonía en el paciente VIH, según la escala Fine. Observaron que la mortalidad era mayor en aquellos con mayor puntuación en la escala Fine pero que, incluso en aquellos en los que su puntuación en esta escala era menor, la presencia de un recuento de CD4 inferior a  $200 \text{ cel/mm}^3$  se asoció con un mayor riesgo de muerte. Por este motivo,

aconsejaban la hospitalización con un nivel de CD4 inferior a este dintel, sea cual fuere la puntuación en la escala Fine.

Una importante consideración en el ámbito de la neumonía en el paciente VIH, es la recurrencia de la misma, ya que ésta marca de forma dramática el pronóstico del paciente al considerarse evento definitorio de SIDA. Apenas existen estudios que aporten evidencia de factores que puedan predecir el desarrollo de una recurrencia, encontrando únicamente algunos que hacen referencia a la neumonía por *Pneumocystis* [18], donde los niveles de CD4 inferiores a 200 cel/mm<sup>3</sup> son claros condicionantes de la recurrencia.

En definitiva, la neumonía comunitaria bacteriana en la población VIH es causa común de aumento de morbi-mortalidad e ingreso hospitalario, ocasionando un gasto sanitario considerable. Por ello, creemos interesante y necesaria la aparición de nuevos estudios que nos ayuden a conocer factores que intervengan en su incidencia, recurrencia, y pronóstico. Existen pocos artículos que nos ayuden a establecer evidencias al respecto, y la consistencia entre ellos es variable, motivándonos todo ello a realizar el siguiente trabajo.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo general:

El objetivo general de nuestro proyecto es caracterizar las neumonías y determinar los factores que se asocian con su desarrollo y con una peor evolución en pacientes con infección por el VIH incluidos en una cohorte multicéntrica contemporánea.

### Objetivos específicos:

1. Describir las características sociodemográficas, categoría de transmisión del VIH, nivel de CD4, carga viral, tratamiento antirretroviral y coinfección por el VHC en pacientes infectados por el VIH que desarrollan una neumonía y compararlas con las de los pacientes que no desarrollan neumonía.

2. Identificar predictores independientes de riesgo de desarrollo de neumonía en el paciente VIH.
3. Describir las características sociodemográficas, categoría de transmisión del VIH, nivel de CD4, carga viral, tratamiento antirretroviral, coinfección por el VHC, lugar de la adquisición y etiología de la neumonía, en pacientes VIH que desarrollan una recurrencia y compararlas con las de los pacientes sin recurrencias.
4. Identificar predictores independientes de riesgo de desarrollo de recurrencia de la neumonía en el paciente VIH.
5. Describir las características sociodemográficas, categoría de transmisión del VIH, nivel de CD4, carga viral, toma de tratamiento antirretroviral, coinfección por el VHC, lugar de la adquisición y etiología de la neumonía, en pacientes VIH que fallecen en los 90 días siguientes al desarrollo de una neumonía y compararlas con los que no fallecen.
6. Identificar predictores independientes de riesgo de mortalidad a largo plazo asociada a neumonía en el paciente VIH.

## **VARIABLES DE ESTUDIO**

### Dependientes:

- Desarrollo de neumonía diagnosticada mediante criterios clínicos y radiológicos (fiebre y presencia de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax).
- Recurrencia tras un primer episodio de neumonía, definida como desarrollar un segundo episodio en cualquier momento del seguimiento.
- Mortalidad en los 3 meses siguientes a la neumonía.

### Independientes:

- Epidemiológicas: Edad (años); sexo (hombre, mujer); nivel de estudios (sin estudios, educación primaria, educación secundaria, bachillerato, universitarios); país de procedencia (España, otros).

- Relacionadas con la infección VIH: vía de adquisición (sexual, no sexual); toma de tratamiento antirretroviral (sí, no).
- Analíticos:
  - Nivel CD4 (expresado como cel/mm<sup>3</sup> o porcentaje del total de linfocitos T): basal (a su entrada en la cohorte), nadir (número más bajo de recuento de CD4 que alcanza un paciente), en el tiempo (mediana de todas las determinaciones en el seguimiento) y final (observación de la neumonía o en su defecto última observación de cada paciente).
  - Carga viral (UI/mL) basal (a su entrada en la cohorte), nadir (mínima concentración a la que se reduce la carga viral después de comenzar el tratamiento antirretroviral), en el tiempo (media de todas las determinaciones en el seguimiento) y final (observación de la neumonía o en su defecto última observación de carga viral de cada paciente).
- Comorbilidades: coinfección por el VHC (positivo o negativo, confirmado con serología y carga viral).
- Relacionadas con la neumonía: lugar de adquisición (comunitaria, nosocomial); etiología (neumocócica, bacteriana no neumocócica, vírica, otras).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, analítico y observacional, de la cohorte de la Red Española de Investigación en Sida (CoRIS).

La Red Española de Investigación en Sida (RIS) es una estructura organizada con el fin del estudio multidisciplinar en materia de VIH/Sida [19]. En este contexto se creó, en el año 2003, una cohorte de pacientes abierta, prospectiva, multicéntrica, de pacientes con infección por VIH positiva, naïves a tratamiento antirretroviral a su entrada en la misma y asociada a un repositorio de muestras biológicas (Biobanco).

Integran la cohorte todos los centros que manifestaron su interés en participar e incluyen en la misma, previa firma de consentimiento informado, a todos los pacientes atendidos por primera vez en el centro desde la inclusión de éste en el estudio y que cumplieran los siguientes criterios: mayor de 13 años, con un diagnóstico VIH confirmado

y naïve al tratamiento antirretroviral. La inclusión de nuevos pacientes permanece abierta.

La información de los sujetos se recoge mediante dos cuestionarios, uno a la entrada del paciente a la cohorte y otro en las visitas de seguimiento. La periodicidad de las visitas de los pacientes es la establecida por el clínico responsable y por el propio sujeto. El seguimiento finaliza cuando se produce el fallecimiento o cuando el paciente se traslada de forma definitiva a un centro que no pertenece a la red CoRIS.

Los centros que pertenecen a la cohorte envían toda la información recogida, tanto al inicio como en las visitas, al centro de coordinación, el cual, genera una base de datos única que actualiza de forma anual.

Dentro de esta cohorte, seleccionamos para nuestro estudio a todos los pacientes que desde su inicio en Enero de 2004 hasta final de 2015, desarrollaron una neumonía hasta 90 días antes de su inclusión. La definición de neumonía fue a criterio del médico que atendió a cada paciente, al hallar clínica compatible y presencia de uno o más infiltrados en radiografía de tórax.

Se excluyeron aquellos pacientes que ya habían presentado otra neumonía previa en el período de estudio (y, por tanto, se trataba de un evento recurrente) y a aquellos con observaciones incompletas, que no incluyeran todos los datos que se precisaban para el análisis multivariante: edad, sexo, categoría de transmisión, resultado VHC, CD4 y carga viral.

Posteriormente, de todos estos pacientes seleccionados, identificamos aquellos que desarrollaron una o más recurrencias en cualquier momento del seguimiento, y aquellos que desarrollaron el evento muerte en los 90 días posteriores a la neumonía.

Se llevó a cabo un análisis estadístico mediante programa informático. Estudiamos diferencias entre las variables edad, sexo, nivel de estudios, país de procedencia, categoría de transmisión, nivel de CD4, carga viral, toma de tratamiento antirretroviral y coinfección por el virus de la hepatitis C. En recurrencias y mortalidad, analizamos también lugar de adquisición de la neumonía y etiología.

Se ha empleado test exacto de Fisher para las variables cualitativas dicotómicas y Chi cuadrado para el resto de las variables categóricas. Para comparar medianas de variables numéricas se ha empleado Test U de Mann Witney.

Se realizó un análisis multivariante para estudiar la asociación entre cada una de las variables predictoras y el desarrollo de neumonía, recurrencia y mortalidad a los 90 días, respectivamente.

Utilizamos todas las variables candidatas a predecir la aparición de nuestros fenómenos a estudio, como variables independientes en un modelo de regresión de Cox, utilizando éste con finalidades predictivas y teniendo en cuenta el efecto del tiempo. En primer lugar, un modelo simple y, posteriormente, ajustando cada variable a todas las demás. Una  $p < 0.05$  fue considerada significativa.

## RESULTADOS

### 1. Características basales de la cohorte.

Nuestra cohorte consta de 7247 pacientes con infección por VIH de los cuales 6033 (83.24%) eran hombres y 1214 (16.76%) mujeres, con una mediana de edad de 38 años (32-45). El país de procedencia de 4840 pacientes (66.79%) era España, y 2407 (33.21%) tenían otra nacionalidad. En relación a nivel de estudios, únicamente 352 pacientes (4.86%) carecían de ellos y 240 (3.31%) sólo habían recibido educación primaria. La mayoría de ellos habían alcanzado educación secundaria (1836; 25.33%) o bachillerato (1981; 27.34%) y 1630 (22.49%) estudios universitarios.

La categoría de transmisión del VIH, fue por vía sexual en 6421 pacientes (88.60%), y solamente 826 (11.40%) referían haber adquirido la infección por otras vías. Poseían coinfección por el VHC 1089 pacientes (15.03%).

A su entrada en la cohorte, poseían una mediana de CD4 de  $382 \text{ cel/mm}^3$  (208-590) y una carga viral de 42000 UI/mL (10200-145000). La mediana de CD4 nadir fue de  $292 \text{ cel/mm}^3$  y la carga viral nadir 49 UI/mL (20-3116). A lo largo del seguimiento, la mediana de CD4 fue de  $475 \text{ cel/mm}^3$  (208-590) y la de la carga viral 5019 UI/mL (78-

39580). La mediana de CD4 previa a la neumonía (o, en su defecto, la última determinación) fue de 527 cel/mm<sup>3</sup> (368-715) y la de la carga viral 50 UI/mL (36-10770).

## **2. Características de los pacientes que desarrollaron neumonía. Comparativa respecto a los que no la desarrollan.**

En el período de estudio, 145 pacientes (2%) desarrollaron neumonía. Si comparamos ambos grupos (neumonía vs no neumonía) aquellos que durante el seguimiento desarrollaron una neumonía tenían una mediana de edad superior (42 vs 38.5,  $p < 0.0001$ ). La proporción de pacientes con estudios universitarios fue claramente menor (6.89% vs 22.81%,  $p < 0.0001$ ), viéndose también aumentada la de aquellos sin estudios (9.66% vs 4.76%,  $p < 0.0001$ ). No hubo grandes diferencias respecto a la proporción de pacientes con procedencia distinta a la española (27.58% vs 33.33%,  $p = 0.1548$ ).

En los pacientes que desarrollaron neumonía, se puede apreciar un aumento de la proporción de aquellos que habían adquirido la infección por vía distinta a la sexual (28.27% vs 11.05%,  $p < 0.0001$ ), aunque esta continuaba siendo claramente minoritaria respecto a la adquisición sexual (71.72%).

A su entrada en la cohorte, la mediana de CD4 en los pacientes que habían desarrollado posteriormente neumonía era menor que los que no la presentaron (222 cel/mm<sup>3</sup> vs 384 cel/mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ), al igual que la mediana de los CD4 a lo largo del seguimiento (238 cel/mm<sup>3</sup> vs 474 cel/mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ), la de CD4 nadir (168 cel/mm<sup>3</sup> vs 294 cel/mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ), y los CD4 finales (238 cel/mm<sup>3</sup> vs 530 cel/mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ).

La mediana de la carga viral basal fue superior en los pacientes que desarrollaron neumonía respecto a los que no la presentaron (93900 UI/mL vs 41137.5 UI/mL,  $p < 0.0003$ ). Esta diferencia fue mucho más marcada al comparar la mediana de la carga viral nadir (5770 UI/mL vs 49 UI/mL,  $p < 0.0001$ ), en el tiempo de seguimiento (20160

UI/mL vs 50 UI/mL,  $p < 0.001$ ) y final antes de la neumonía (20160 UI/mL vs 50 UI/mL,  $p < 0.0001$ ).

La proporción de pacientes sin tratamiento antirretroviral fue superior en el grupo que desarrolló neumonía respecto a los que no la desarrollaron (51.03% vs 33.75%,  $p < 0.001$ ) al igual que la de coinfectados por el VHC (33.79% vs 14.64%,  $p < 0.001$ ).

	Todos los Pacientes (n=7247)	Neumonías (n=145)	Pacientes sin neumonía (n=7102)	P
Edad en la muestra, mediana (1q-3q)	38 (32-45)	42 (37-49)	38.5 (32-46)	<0.0001
Sexo, n(%)				0.0915
Mujer	1214 (16.76)	32 (22.07)	1182 (16.64)	
Hombre	6033 (83.24)	113 (77.93)	5920 (83.36)	
Estudios, n(%)				<0.0001
Sin estudios	352 (4.86)	14 (9.66)	338 (4.76)	
Primaria	240 (3.31)	3 (2.07)	237 (3.34)	
Secundaria	1836 (25.33)	57 (39.31)	1779 (25.05)	
Bachillerato	1981 (27.34)	34 (23.44)	1947 (27.41)	
Universitarios	1630 (22.49)	10 (6.89)	1620 (22.81)	
No consta	1208 (16.67)	27 (18.62)	1181 (16.63)	
País, n(%)				0.1548
España	4840 (66.79)	105 (72.41)	4735 (66.67)	
No España	2407 (33.21)	40 (27.58)	2367 (33.33)	
Categoría trans, n(%)				<0.0001
Sexual	6421 (88.60)	104 (71.72)	6317 (88.94)	
No sexual	826 (11.40)	41 (28.27)	785 (11.05)	
Cd4 basal, mediana (1q-3q)	382 (208-590)	222 (64-423)	384 (210-592.75)	<0.0001
Cd4 final, mediana (1q-3q)	527 (368-715)	238 (103-513)	530 (374.25-717)	<0.0001
Cd4 nadir, mediana (1q-3q)	292 (168-424)	168 (59-285)	294 (170-425.75)	<0.0001
%Cd4 basal	21 (13-29)	16 (7-24.25)	21 (13-29)	<0.0001
%Cd4 final	26 (20-33)	17 (9-25)	27 (20-33)	<0.0001
%Cd4 nadir	17 (11-23)	12.4 (6-19)	17 (11-23)	<0.0001
Cd4 en el tiempo, mediana (1q-3q)	475 (324-652)	238 (103-513)	474 (324-650)	<0.0001
Carga viral basal, mediana (1q-3q)	42000 (10200-145000)	93900 (25900-251200)	41137.5 (10003.25-143461)	0.0003
Carga viral final, mediana (1q-3q)	50 (36-10770)	20160 (50-180800)	50 (33-9340.25)	<0.0001
Carga viral nadir, mediana (1q-3q)	49 (20-3116)	5770 (49-91700)	49 (20-2725)	<0.0001
Carga viral en el tiempo, mediana (1q-3q)	5019 (78-39580)	20160 (50-180800)	50 (40-13182)	<0.001
En tratamiento, n(%)				<0.001
SI		71 (48.96)	4705 (66.25)	
NO		74 (51.03)	2397 (33.75)	

<i>Hepatitis C, n(%)</i>				<b>&lt;0.001</b>
<i>Positivo</i>		49 (33.79)	1040 (14.64)	
<i>Negativo</i>		96 (66.21)	6062 (85.36)	

Tabla 1. Características basales de la cohorte y test de comparación de los pacientes que desarrollaron o no neumonía.

Para conocer los factores asociados al riesgo de desarrollo de neumonía realizamos una regresión de Cox (tabla 2). En el análisis no ajustado o univariante encontramos que los factores que se asocian con el desarrollo de neumonía son la edad, la categoría de transmisión sexual, los CD4 en el tiempo, la carga viral en el tiempo, CD4 final, carga viral final y VHC positivo. Cuando ajustamos cada variable del modelo por todas las demás, encontramos que la edad (HR 5.99, IC 95% 2.95-12.15), CD4 en el tiempo (HR 0.80, IC 95% 0.73-0.89), carga viral en el tiempo (HR 0.95, IC 0.90-0.99), CD4 previos al evento (HR 0.73, IC 95% 0.60-0.88) y carga viral previa al evento (HR 1.35, IC 95% 1.29-1.41), se asocian de forma independiente al desarrollo de neumonía.

	<i>Unadjusted estimated coefficient (95% CI)</i>	<i>P</i>	<i>Adjusted estimated coefficient (95% CI)</i>	<i>P</i>
<b><i>Edad en la muestra</i></b>	<b>6.07 (3.34, 11.02)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>5.99 (2.95, 12.15)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>Sexo (mujer)</i>	1.26 (0.85, 1.86)	0.2855	1.19 (0.78, 1.82)	0.413
<i>Categoría transmisión (Sexual)</i>	0.361 (0.252, 0.517)	<0.001	0.72 (0.41, 1.27)	0.258
<b><i>Cd4 en el tiempo</i></b>	<b>0.64 (0.59, 0.69)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.80 (0.73, 0.89)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b><i>Carga viral en el tiempo</i></b>	<b>1.8 (1.10, 1.25)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.95 (0.90, 0.99)</b>	<b>0.029</b>
<i>Hepatitis C (Positivo)</i>	2.76 (1.96, 3.88)	<0.001	1.37 (0.79, 2.37)	0.260
<b><i>Cd4 final</i></b>	<b>0.39 (0.35, 0.45)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.73 (0.60, 0.88)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b><i>Carga viral final</i></b>	<b>1.38 (1.32, 1.45)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.35 (1.29, 1.41)</b>	<b>&lt;0.001</b>

Tabla 2. Variables asociadas con el riesgo de desarrollo de neumonía por un modelo de Cox (modelo 2).

### 3. Características de los pacientes que desarrollaron recurrencia del primer episodio de neumonía. Comparativa respecto a las no recurrencias.

De los 145 pacientes que presentaron neumonía, 20 de ellos (13.79%) tuvieron otro episodio a lo largo del seguimiento. Si comparamos ambos grupos (recurrencias vs no recurrencias) vemos una tendencia a que en las recurrencias sea mayor la proporción de mujeres (30% vs 20.8%, p=0.3871), de pacientes de origen español (90% vs 69.6%, p=0.0638), que habían adquirido el VIH por vía no sexual (35% vs 27.2%, p=0.5930), y que estuvieran en tratamiento antirretroviral (60% vs 47.2%, p=0.3401). La proporción

de pacientes sin coinfección por el VHC era mayor en las recurrencias (45% vs 32%,  $p=0.3099$ ), aunque el porcentaje de coinfección continuaba siendo superior en ambos grupos (55% y 68%). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

En los pacientes que desarrollaron recurrencia se observan, respecto a los que no la desarrollaron, que en su entrada a la cohorte habían presentado menores valores de CD4 ( $153 \text{ cel/mm}^3$  vs  $240 \text{ cel/mm}^3$ ,  $p=0.0267$ ), y una mayor carga viral ( $211193.5 \text{ UI/mL}$  vs  $79342 \text{ UI/mL}$ ,  $p=0.0157$ ). También observamos que los porcentajes de CD4 fueron inferiores en las recurrencias tanto a su entrada a la cohorte, como nadir o antes de la neumonía, todos ellos de una forma estadísticamente significativa.

En las neumonías que recurrieron, se observa una mayor proporción de origen nosocomial respecto a las que no recurrieron (10% vs 4%,  $p=0.3582$ ), y una menor proporción de origen neumocócico (5% vs 17.6%,  $p=0.2617$ ). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

	Neumonías sin recurrencia (n=125)	Neumonías con recurrencia (n=20)	P
<i>Adquiridas, n(%)</i>			0.3582
<i>En la comunidad</i>	105 (84)	17 (85)	
<i>Nosocomial</i>	5 (4)	2 (10)	
<i>Desconocida</i>	15 (12)	1 (5)	
<i>Etiología, n(%)</i>			0.2617
<i>Neumocócica</i>	22 (17.6)	1 (5)	
<i>Bacteriana no neumocócica</i>	38 (30.4)	6 (30)	
<i>Vírica (incluyendo influenza)</i>	4 (3.2)	0	
<i>Otra (literal)</i>	7 (5.6)	0	
<i>Desconocida</i>	54 (43.2)	13 (65)	
<i>Sexo, n(%)</i>			0.3871
<i>Hombre</i>	99 (79.2)	14 (70)	
<i>Mujer</i>	26 (20.8)	6 (30)	
<i>País, n(%)</i>			0.0638
<i>España</i>	87 (69.6)	18 (90)	
<i>No España</i>	38 (30.4)	2 (10)	
<i>Categoría de trans, n(%)</i>			0.5930
<i>Sexual</i>	91 (72.8)	13 (65)	
<i>No sexual</i>	34 (27.2)	7 (35)	
<i>En tratamiento, n(%)</i>			0.3401
<i>NO</i>	66 (52.8)	8 (40)	
<i>SI</i>	59 (47.2)	12 (60)	

<i>Resultado VHC, n(%)</i>			0.3099
<i>Positivo</i>	85 (68)	11 (55)	
<i>Negativo</i>	40 (32)	9 (45)	
<b><i>Cd4 basal, mediana (1q-3q)</i></b>	<b>240 (77-435)</b>	<b>153 (39.75-226.50)</b>	<b>0.0267</b>
<i>Cd4 final, mediana (1q-3q)</i>	248 (105-517)	200.5 (60.75-349.25)	0.2849
<i>Cd4 nadir, mediana (1q-3q)</i>	168 (61-323)	128.5 (39.75-198.75)	0.1148
<b><i>%Cd4 basal</i></b>	<b>17 (7-25)</b>	<b>8.5 (4-16.25)</b>	<b>0.0156</b>
<b><i>%Cd4 final</i></b>	<b>19 (9-27)</b>	<b>13.5 (8.75-17.25)</b>	<b>0.0274</b>
<b><i>%Cd4 nadir</i></b>	<b>14 (7-19)</b>	<b>7 (2.75-14.5)</b>	<b>0.0185</b>
<b><i>Carga viral basal, mediana (1q-3q)</i></b>	<b>79342 (19952-234000)</b>	<b>211193.5 (98475-462500)</b>	<b>0.0157</b>
<i>Carga viral final, mediana (1q-3q)</i>	25900 (50-181207)	1849 (50-131919)	0.4894
<i>Carga viral nadir, mediana (1q-3q)</i>	9890 (50-89320)	150 (39-124921.5)	0.3647

Tabla 3. Test de comparación de los pacientes que desarrollaron neumonía con y sin recurrencia.

Al realizar la regresión de Cox (tablas 4 y 5), vemos como en el análisis simple solamente el porcentaje de CD4 nadir se ve asociado al desarrollo de recurrencia. Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, observamos (modelo 1) como los CD4 nadir (HR 0.82, IC 95% 0.68-0.97) y la carga viral nadir (HR 1.15, IC 95% 1.01-1.32) demostraron asociarse de forma significativa a recurrencia de la neumonía al ajustarse por ellos mismos y las variables edad, sexo mujer, categoría de transmisión sexual y hepatitis C positiva. Del mismo modo ocurre al sustituir en el análisis ajustado los CD4 nadir por su porcentaje (modelo 2), demostrando éste último (HR 0.92, IC 95% 0.88-0.99) y la carga viral nadir (HR 1.16, IC 95% 1.01-1.33) estar asociados de forma independiente al desarrollo de recurrencia al ajustarse por las mismas variables.

Al realizar otros modelos, los CD4 basales y los CD4 finales aparecían siempre significativamente asociados a la recurrencia, tanto en el análisis simple como en el multivariante, al ajustar cada uno de ellos por las variables edad, sexo mujer, categoría de transmisión sexual y hepatitis C positiva.

<i>Modelo1.</i>	<i>Unadjusted estimated coefficient (95% CI)</i>	<i>P</i>	<i>Adjusted estimated coefficient (95% CI)</i>	<i>P</i>
<i>Edad en la muestra</i>	1.94 (0.29, 12.76)	0.4910	2.43 (0.32, 18.85)	0.3954
<i>Sexo (Mujer)</i>	1.44 (0.55, 3.76)	0.4560	2.05 (0.74, 5.69)	0.1703
<i>Categoría transmisión (Sexual)</i>	0.97 (0.38, 2.48)	0.953	0.81 (0.21, 3.09)	0.7560
<b><i>Cd4 nadir</i></b>	<b>0.86 (0.74, 1.00)</b>	<b>0.0545</b>	<b>0.82 (0.68, 0.97)</b>	<b>0.0198</b>
<b><i>Carga viral nadir</i></b>	<b>1.10 (0.96, 1.26)</b>	<b>0.1520</b>	<b>1.15 (1.01, 1.32)</b>	<b>0.0416</b>

<i>Hepatitis C (Positivo)</i>	1.26 (0.51, 3.08)	0.6170	1.12 (0.32, 3.94)	0.8579
-------------------------------	-------------------	--------	-------------------	--------

Tabla 4. Variables asociadas con el riesgo de recurrencia por un modelo de Cox (modelo 1).

<i>Modelo2.</i>	<i>Unadjusted estimated coefficient (95% CI)</i>	<i>P</i>	<i>Adjusted estimated coefficient (95% CI)</i>	<i>P</i>
<i>Edad en la muestra</i>	1.94 (0.29, 12.76)	0.4910	1.80 (0.66, 4.88)	0.4214
<i>Sexo (Mujer)</i>	1.44 (0.55, 3.76)	0.4560	1.80 (0.67, 4.88)	0.2467
<i>Categoría transmisión (Sexual)</i>	0.97 (0.38, 2.48)	0.9530	1.11 (0.30, 4.02)	0.8781
<b><i>Porcentaje cd4 nadir</i></b>	<b>0.94 (0.88, 0.99)</b>	<b>0.0491</b>	<b>0.92 (0.87, 0.99)</b>	<b>0.0156</b>
<b><i>Carga viral nadir</i></b>	<b>1.06 (0.94, 1.19)</b>	<b>0.1520</b>	<b>1.16 (1.01, 1.33)</b>	<b>0.0322</b>
<i>Hepatitis C (Positivo)</i>	1.26 (0.51, 3.08)	0.6170	1.82 (0.52, 6.30)	0.3461

Tabla 5. Variables asociadas con el riesgo de recurrencia por un modelo de Cox (modelo 2).

#### 4. Características de los pacientes que fallecieron en los 90 días siguientes a la neumonía. Comparativa respecto a los que no fallecieron.

De los 145 pacientes que presentaron neumonía, 9 de ellos (6.21%) fallecieron en los 90 días posteriores a la misma. Si comparamos ambos grupos (neumonías con mortalidad a los 90 días vs sin mortalidad) se puede apreciar en el grupo de muerte una mayor proporción de hombres (100% vs 83.09%,  $p=0.4047$ ), de nacionalidad española (88.89% vs 71.32%,  $p=0.448$ ), de adquisición del VIH por vía sexual (55.56% vs 27.21%,  $p=0.2715$ ) y de toma de tratamiento antirretroviral en el momento de desarrollarla (55.56% vs 48.53%,  $p=0.7418$ ). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

Se puede apreciar en el grupo de neumonía con muerte, una mayor proporción de pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C respecto al grupo de neumonías sin muerte siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Las neumonías fueron comunitarias en una mayor proporción en el grupo de mortalidad (100% vs 83.09%,  $p=0.4047$ ), y la etiología más frecuente fue la bacteriana no neumocócica, que se encontró en mayor proporción en el grupo con muerte respecto al de sin muerte (44.44% vs 29.41%,  $p=0.8267$ ). Estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas.

	Neumonías sin muerte (n=136)	Neumonías con muerte (Largo Plazo, 90 días tras neumonía) (n=9)	P
<i>Adquiridas, n(%)</i>			0.4047
<i>En la comunidad</i>	113 (83.09)	9 (100)	
<i>Nosocomial</i>	7 (5.15)	0	
<i>Desconocida</i>	16 (11.76)	0	
<i>Etiología, n(%)</i>			0.8267
<i>Neumocócica</i>	22 (16.18)	1 (11.11)	
<i>Bacteriana no neumocócica</i>	40 (29.41)	4 (44.44)	
<i>Vírica (incluyendo influenza)</i>	4 (2.94)	0	
<i>Otra (literal)</i>	7 (5.15)	0	
<i>Desconocida</i>	63 (46.32)	4 (44.44)	
<i>Sexo, n(%)</i>			0.2070
<i>Hombre</i>	104 (76.47)	9 (100)	
<i>Mujer</i>	32 (23.53)	0 (0)	
<i>País, n(%)</i>			0.4448
<i>España</i>	97 (71.32)	8 (88.89)	
<i>No España</i>	39 (28.68)	1 (11.11)	
<i>Categoría de trans. , n(%)</i>			0.2715
<i>Sexual</i>	37 (27.21)	5 (55.56)	
<i>No sexual</i>	99 (72.79)	4 (44.44)	
<i>En tratamiento, n(%)</i>			0.7418
<i>NO</i>	70 (51.47)	4 (44.44)	
<i>SI</i>	66 (48.53)	5 (55.56)	
<b><i>Resultado VHC, n(%)</i></b>			<b>0.0072</b>
<b><i>Positivo</i></b>	<b>42 (69.12)</b>	<b>7 (77.78)</b>	
<b><i>Negativo</i></b>	<b>94 (30.88)</b>	<b>2 (22.22)</b>	
<i>Cd4 basal, mediana (1q-3q)</i>	210.5 (63.25-424.5)	319 (238-358)	0.6258
<i>Cd4 final, mediana (1q-3q)</i>	238 (99.75-520)	238 (183-342)	0.7649
<i>Cd4 nadir, mediana (1q-3q)</i>	161 (56.5-285)	238 (183-323)	0.4733
<i>%Cd4 basal</i>	15.5 (7-24)	20 (10-28)	0.5338
<i>%Cd4 final</i>	17 (9-25.25)	19 (15-23)	0.8601
<i>%Cd4 nadir</i>	12 (6-18.25)	17 (10-19)	0.3499
<i>Carga viral inicial, mediana (1q-3q)</i>	94230 (28257.75-282772)	12589 (9890-124598)	0.2069
<i>Carga viral final, mediana (1q-3q)</i>	21404.5 (50-182514.5)	12589 (4356-124598)	0.9673
<i>Carga viral nadir, mediana (1q-3q)</i>	5682.5 (49-100101)	9890 (50-12589)	0.6170

Tabla 6. Test de comparación entre los pacientes con neumonía que desarrollaron o no evento muerte

En el grupo de neumonías con mortalidad, podemos observar cifras algo mayores de CD4 (tanto en valor absoluto como en porcentaje) respecto al grupo sin muerte, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en el análisis multivariante (tabla 8) aparecen los CD4 basales asociados de forma independiente y significativa (HR 0.78, IC 95%) al desarrollo de mortalidad a los 90 días de una neumonía, al ajustarse por las variables edad, categoría de transmisión sexual, CD4 en

el tiempo, carga viral basal, carga viral en el tiempo, toma de tratamiento antirretroviral y hepatitis C positivo.

<i>Modelo 1.</i>	<i>Adjusted estimated coefficient (95% CI)</i>	<i>P</i>
<i>Edad en la muestra</i>	8.29 (1.17, 388)	NO
<i>País (España)</i>	0.66 (0.06, 6.84)	NO
<i>Categoría transmisión (Sexual)</i>	1.52 (0.24, 9.78)	NO
<b><i>Cd4 basal</i></b>	<b>0.78 (0.60, 0.99)</b>	<b>SI</b>
<i>Cd4 en el tiempo</i>	1.46 (0.76, 2.83)	NO
<i>Carga viral basal</i>	0.76 (0.55, 1.06)	NO
<i>Carga viral en el tiempo</i>	1.22 (0.91, 1.64)	NO
<i>En tratamiento en el momento de la muestra (SI)</i>	1.01 (0.17, 6.05)	NO
<i>Hepatitis C (Positivo)</i>	5.73 (0.76, 42.86)	NO

Tabla 7. Variables asociadas con el riesgo de mortalidad por un modelo de Cox.

## DISCUSIÓN

Esta investigación tuvo como propósito identificar factores que se asocian al desarrollo de neumonía y a una peor evolución de la misma en pacientes VIH pertenecientes a una cohorte multicéntrica contemporánea.

Caracterizamos aquellos pacientes de la cohorte que habían presentado neumonía, e identificamos aquellos factores que se asociaban a un mayor riesgo de desarrollarla. Posteriormente hicimos lo mismo con aquellas neumonías que recurrieron en el seguimiento y aquellas que fallecieron en los 90 días posteriores. A continuación, se estarán discutiendo los principales hallazgos del estudio.

En relación al desarrollo de neumonía, en nuestra población VIH observamos una tendencia a que en el grupo que la desarrollaban, la edad, y un nivel de estudios inferior se dieran con mayor frecuencia. Ambos, son factores de riesgo clásicos de neumonía comunitaria en la población general, ya conocidos por estudios previos [21]. Torres et al. publicaba una revisión donde reconocía como factores de riesgo de neumonía comunitaria el sexo masculino, la edad, fumar, beber alcohol, presentar bajo peso, y la presencia de comorbilidades importantes entre las que se incluía el VIH. Así mismo, describe como factor protector un mayor nivel de educación.

Sin embargo, son factores relacionados con la infección por el VIH, los que vemos asociados con una mayor fuerza al desarrollo de neumonía. En nuestra población de estudio, vimos que el grupo que desarrollaba neumonía presentaba de forma sistemática niveles menores de CD4 en todas las determinaciones: tanto basales a la entrada en la cohorte, como nadir, en el tiempo o finales previos al desarrollo de la neumonía. Estos dos últimos demostraron, además, estar asociados de forma independiente en el análisis multivariante. Este hallazgo concuerda con la mayoría de estudios previos al respecto.

Pett et al., [22] realizan un estudio randomizado en población infectada por el VIH, con dos brazos de tratamiento para evaluar el efecto sobre la incidencia de neumonía al administrar IL-2 subcutánea junto con el tratamiento antirretroviral. A pesar de que uno de los criterios de inclusión de este estudio fue presentar unos CD4 superiores a 300 cel/mm<sup>3</sup>, fueron capaces de observar que el riesgo de desarrollar neumonía era mayor cuando los CD4 previos a la misma eran inferiores a 350 cel/mm<sup>3</sup>.

Sin embargo, el dintel de CD4 más aceptado para considerar un incremento claro del riesgo de desarrollo de neumonía es inferior a 200 cel/mm<sup>3</sup>, similar a la mediana de los que presentaban nuestros pacientes previos al evento (238 cel/mm<sup>3</sup>). Kholi et al., en el estudio HER [6], siguieron de forma prospectiva durante un período de 7 años una población de mujeres VIH, observando un mayor riesgo de neumonía bacteriana cuando la cifra de CD4 era inferior a 200 cel/mm<sup>3</sup> (17.8 episodios/100 personas-año).

El estudio HER [6] también comparte con el nuestro, el hallazgo de otros factores de riesgo, entre ellos la ausencia de tratamiento antirretroviral, registrando una disminución del riesgo neumonía del 8% por cada mes de toma de tratamiento. Este estudio, además, aporta como dato interesante y controvertido respecto a previos, el uso de trimetoprím-sulfametoxazol como factor protector de neumonía bacteriana.

En la actualidad, gracias al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), se ha observado una franca disminución de hospitalizaciones por este motivo. En nuestro estudio, el grupo que desarrolla neumonía no tomaba TARGA en un 51.03% de los casos, porcentaje superior y significativo respecto al 33.75% del grupo que no la desarrolla.

La intermitencia en la toma del tratamiento o, directamente, el abandono o la ausencia del mismo, son probablemente los principales agentes causales de mayores cifras de carga viral. En nuestro estudio, encontramos cargas virales más elevadas en cualquier determinación (basal, nadir, en el tiempo o previa al tratamiento) en el grupo que desarrolló la neumonía. Nuestros hallazgos fueron consistentes con el estudio SMART [23], donde tanto la carga viral como la interrupción en la toma de tratamiento fueron definidos como factores de riesgo independientes en el desarrollo de neumonía. Sin embargo, el mayor predictor de riesgo hallado en este estudio fue el consumo de tabaco, factor de riesgo compartido en múltiples estudios [6, 13, 22] pero que no hemos podido incluir en el nuestro por falta de datos.

La transmisión no sexual de la infección por VIH la hallamos en mayor medida en la población con neumonía. Este dato se podría correlacionar con el uso de drogas intravenosas, considerado factor de riesgo en estudios previos [22]. Otros trabajos [6], no encontraron dicha asociación, dato que atribuían a un menor consumo de drogas durante el período de estudio, probablemente debido a una mayor conciencia de la infección.

Encontramos, por último, en este grupo, una mayor proporción de pacientes coinfectados con el VHC. Esta asociación también estuvo presente en el análisis simple pero no la pudimos confirmar en el multivariante. Podría ser interesante incluir este dato en estudios futuros, ya que no suele aparecer en los trabajos como factor de riesgo del desarrollo de neumonía.

Analizamos también en nuestro estudio, la recurrencia de la neumonía en el paciente con infección VIH.

Aunque en la mayoría de la literatura queda definida como un segundo episodio de neumonía en el año posterior a la primera, nosotros cuantificamos aquellas que habían ocurrido en cualquier momento del seguimiento. Menos estudios existen que caractericen la neumonía recurrente en el paciente VIH y sus factores de riesgo, sin embargo, este evento está claramente establecido como definitorio de SIDA, principalmente por la inmunodepresión que ello presupone.

Esta alteración de la inmunidad queda reflejada en las cifras de CD4. En nuestro estudio, se objetivaron cifras de CD4 basales inferiores en el grupo de neumonía que presentó recurrencia respecto al que no la presentó, además de menores porcentajes de CD4 basal, previo a la neumonía y nadir. Los porcentajes de CD4 son una forma de aproximar el cociente CD4/CD8, datos de los que no disponemos. Partimos de la premisa que una disminución en el porcentaje de CD4 se correlacionará con una disminución en la proporción respecto a los CD8 y, por tanto, una disminución del cociente, marcador del estado inmunitario. Posteriormente, en el análisis multivariante, vimos una tendencia a asociar de forma significativa e independiente los CD4 y los porcentajes de CD4 en cualquier momento, al desarrollo de recurrencia, así como la carga viral nadir.

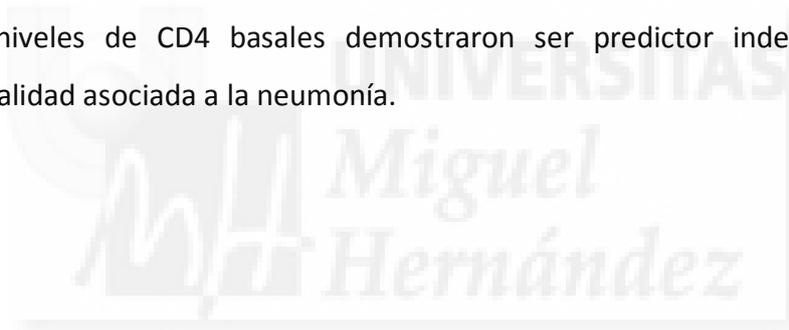
Nuestros resultados respecto a la mortalidad a largo plazo (en los 90 días posteriores a la neumonía) han sido más limitados, probablemente debido al escaso número de eventos que se presentaron, registrándose solamente 9 neumonías con muerte. Observamos una mayor proporción de coinfectados por el VHC en el grupo que presentó muerte respecto al que no, dato que no se pudo confirmar en el análisis multivariante. En este último aparecían los CD4 basales como predictores independientes al ajustarse por las demás variables.

Conocer predictores de mortalidad es esencial para elaborar escalas que nos ayuden a estratificar pacientes en función del riesgo. Existen trabajos [10,20,24] que han elaborado scores predictores de mortalidad en la neumonía asociada a la infección VIH, sin embargo, la mayor parte de ellos lo hacen de forma retrospectiva, con la limitación que ello supone. Por este motivo, consideramos importante realizar trabajos que amplíen el conocimiento en este campo.

## CONCLUSIONES

1. En nuestra cohorte, la mayoría de los pacientes VIH que desarrollaron neumonía eran hombres, españoles, con una edad menor de 50 años y un nivel de estudios básico. La mayoría habían adquirido el VIH por vía sexual y no estaban coinfectados por el VHC. Estos pacientes presentaban carga viral detectable en la mayoría de las determinaciones y sus CD4 eran con frecuencia menores de 200 cel/mm<sup>3</sup>. Aproximadamente la mitad, no recibía tratamiento antirretroviral.
2. Respecto a los pacientes que no desarrollaron neumonía, aquellos que sí lo hicieron eran mayores y tenían un nivel de estudios inferior. Se halló, de forma más frecuente, adquisición del VIH por vía distinta a la sexual y positividad para el virus de la hepatitis C. Los CD4 fueron claramente inferiores y las cifras de carga viral superiores. La proporción de pacientes que no recibían tratamiento antirretroviral, fue mayor.
3. La edad, los CD4 finales y la carga viral final presentaron poder predictivo independiente en el desarrollo de neumonía en el paciente VIH.
4. Los pacientes que desarrollaron recurrencia de la neumonía eran mayoritariamente hombres de nacionalidad española, que habían adquirido la infección por vía sexual y estaban coinfectados por el virus de la hepatitis C. Las recurrencias fueron mayoritariamente de origen comunitario y de etiología bacteriana. Presentaban unos niveles de CD4 inferiores a 200 cel/mm<sup>3</sup> en la mayoría de las determinaciones y una carga viral detectable. Más de la mitad de los pacientes no recibían tratamiento antirretroviral.
5. Los pacientes que presentaron recurrencia de la neumonía, respecto al de no recurrencia, tenían niveles de CD4 inferiores previos a la neumonía y porcentajes de CD4 inferiores en cualquier determinación. La carga viral fue más elevada.

6. Los CD4 en cualquier determinación y la carga viral nadir, presentaron poder predictivo independiente en el desarrollo de recurrencia de la neumonía.
7. Los pacientes que presentaron mortalidad a largo plazo de la neumonía eran en su mayoría hombres, españoles, que habían adquirido el VIH por vía sexual y coinfectados por el VHC. La neumonía fue comunitaria en todos los casos y en su mayoría de etiología bacteriana. Presentaban niveles de CD4 en torno a 200 cel/mm<sup>3</sup> y carga viral en detectable en la mayoría de determinaciones. Aproximadamente la mitad no tomaba tratamiento antirretroviral.
8. Los pacientes que fallecieron en relación a la neumonía, presentaban mayor proporción de coinfectados por el VHC respecto a los que no presentaron muerte.
9. Los niveles de CD4 basales demostraron ser predictor independiente de mortalidad asociada a la neumonía.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Brown, J., & Lipman, M. (2014). Community-acquired pneumonia in HIV-infected individuals. *Current Infectious Disease Reports*, 16(3).
2. Feldman C, Anderson R. HIV-associated bacterial pneumonia. *Clin Chest Med*. 2013;34:205–16.
3. World Health Organization (2011) Global HIV/AIDS response: Epidemic update and health sector progress towards universal access: Progress report 2011
4. Schwarcz L, Chen MJ, Vittinghoff E, Hsu L, Schwarcz S. Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS*. 2013;27:597–605.
5. Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:64–67.
6. Kohli R, Lo Y, Homel P, et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy and disease progression among HIV-infected women in HIV Epidemiologic Research (HER) Study. *Clin Infect Dis*. 2006;43:90–98.
7. Martín, A.M., Mohamed, M. O., & Ferreira, M. D. R. (2016). Neumonía bacteriana comunitaria en el paciente con infección por el VIH. *Medicina*, 355–362.
8. CDC. (2014). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults.
9. Madeddu G, Monforte AD, Girardi E, et al. CD4 cell count and the risk of infective and non-infective serious non-AIDS events in HIV-positive persons seen for care in Italy. *J Int AIDS Soc* 2014; 17: 19509.
10. Almeida, A., Almeida, A. R., Branco, S. C., Vesza, Z., & Pereira, R. (2015). CURB-65 and other markers of illness severity in community-acquired pneumonia among HIV-positive patients. *International Journal of STD & AIDS*, 0(0), 1–7.
11. Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am J Respir*

*Crit Care Med.* 2008;178:630–636.

12. Benard A, Mercie P, Alioum A, et al; The Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). Bacterial pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2007. *PLoS One.* 2008;5:e8896
13. Mussini, C., Galli, L., Lepri, a C., De Luca, a, Antinori, a, Libertone, R., ... Group, I. F. S. (2013). Incidence, timing, and determinants of bacterial pneumonia among HIV-infected patients: data from the ICONA Foundation Cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 63(3), 339–345.
14. Bjerck, S. M., Baker, J. V., Emery, S., Neuhaus, J., Angus, B., Gordin, F. M., Kunisaki, K. M. (2013). Biomarkers and Bacterial Pneumonia Risk in Patients with Treated HIV Infection: A Case-Control Study. *PLoS ONE*, 8(2), 1–8.
15. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al (2003). Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 58 (5): 377-82
16. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50
17. Madeddu G, Laura Fiori M, Stella Mura M. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr Opin Pulm Med.* May 2010;16(3):201-207
18. Abgrall S., Matheron S., Le Moing V., Dupont C., Costagliola D.; Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database on HIV. Pneumocystis carinii pneumonia recurrence in HIV patients on highly active antiretroviral therapy: secondary prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 Feb 1;26(2):151-8
19. Sobrino-Vegas, P., Gutiérrez, F., Berenguer, J., Labarga, P., García, F., Alejos-Ferreras, B., Del Amo, J. (2011). La cohorte de la red española de investigación en sida y su biobanco: organización, principales resultados y pérdidas al seguimiento. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 29(9), 645–653
20. Koss, C. A., Jarlsberg, L. G., Den Boon, S., Cattamanchi, A., Davis, J. L., Worodria, W., Nabakiibi, C. (2015). A clinical predictor score for 30-day mortality among

- HIV-infected adults hospitalized with pneumonia in Uganda. *PLoS ONE*, 10(5), 1–12.
21. Torres A, Peetermans WE, Viegli G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013 Nov;68(11):1057-65. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204282. Review. PubMed PMID: 24130229.
  22. Pett SL, Carey C, Lin E, Wentworth D, Lazovski J, Miró JM, et al INSIGHT-ESPRIT Study Group. Predictors of bacterial pneumonia in Evaluation of Subcutaneous Interleukin-2 in a Randomized International Trial (ESPRIT). *HIV Med*. 2011;12:219–27.
  23. Gordin FM, Roediger MP, Girard PM et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 630–636
  24. Arozullah, Ahsan M. et al. 2003. A Rapid Staging System for Predicting Mortality From HIV Associated Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 123(4): 1151–60.

