

**ANALISIS DE LA MORTALIDAD DE LOS  
PACIENTES INFECTADOS POR VIH INGRESADOS EN  
UNA UNIDAD DE MEDICINA INTENSIVA: 1995-2009**

**María Antonia Arce Mendiburu**

**A mis padres,  
a José,  
a mis hijos**

# AGRADECIMIENTOS

---

Al doctor José María Peña, director de esta tesis, sin cuya insistencia y ayuda, nunca hubiera llegado a buen puerto.

A la doctora Emilia Condés, excelente persona y profesional, que se brindó generosamente a realizar el estudio estadístico, utilizando su escaso tiempo libre.

A Jaime Peña Arce, brillante filólogo, que se brindó a revisar y corregir la redacción del manuscrito

A los doctores Antonio Monjas y Santiago Yus, responsables de la base de datos de nuestro Servicio, elemento imprescindible para la realización de este trabajo.

A María y Teresa, secretarias, que amablemente solicitaron las historias clínicas para su revisión al servicio de Archivos del hospital, y siempre estuvieron pendientes.

Al Servicio de Arhivos del Hospital Universitario La Paz, por su colaboración.

A mis amigos de verdad, que en momentos de crisis, siempre me animaron para continuar y finalizar este trabajo.

A mi familia, por el tiempo que les he robado, y los ratos de mal humor que han tenido que aguantar durante su redacción

A mis pacientes

# ABREVIATURAS

---

**ACTG:** Aids Clinical Trial Group.  
**ADVP/ UDVP:** Adicto/usuario drogas vía parenteral.  
**APACHE:** Acute Physiology And Chronic Health Evaluation.  
**ARDS/SDRA:** Síndrome de distress respiratorio agudo.  
**ARDSnet:** The Acute Respiratory Distress Syndrome network.  
**ALI:** Lesión pulmonar aguda.  
**BAL:** Lavado broncoalveolar.  
**CMV:** Citomegalovirus.  
**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.  
**FMO:** Fracaso multiorgánico.  
**GCS:** Glasgow Coma Score.  
**HDL:** lipoproteínas de alta densidad.  
**HSA:** Hemorragia subaracnoidea.  
**LDH:** Deshidrogenasa láctica.  
**LMP:** Leucoencefalopatía multifocal progresiva.  
**MMWR:** Morbidity Mortality Weekly Report.  
**NAC:** Neumonía adquirida en la comunidad.  
**NEJM:** New England Journal of Medicine.  
**OR:** Odds ratio.  
**PEEP:** Presión final espiratoria positiva.  
**PCP:** Neumonía por *Pneumocystis Carinii*.  
**PJP:** Neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*.  
**RNA:** Ácido Ribonucleico.  
**SNC:** Sistema nervioso central.  
**TAR:** tratamiento antirretroviral.  
**TARGA/ HAART:** Tratamiento antirretroviral de alta eficacia.  
**TBC:** Tuberculosis.  
**VALI:** Lesión pulmonar aguda asociada a V.Mecánica.  
**VILI:** Lesión pulmonar aguda inducida por V.Mecánica.  
**VHC:** Virus de la hepatitis C.  
**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.  
**V.Mecánica/ VM:** Ventilación Mecánica.  
**V tidal:** Volumen corriente.  
**UVI/UCI:** Unidad de Medicina Intensiva.

# INDICE

---

Introducción.....	2
- Repaso histórico de la infección VIH.....	2
- El pulmón como órgano diana en la infección VIH.....	7
. Neumonía bacteriana.....	7
. Tuberculosis.....	9
. Neumonía por hongos.....	10
. Neumonías virales.....	12
. Neumonías por parásitos.....	12
. Patología tumoral.....	12
. VIH y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.....	14
- El SNC como órgano diana de la infección VIH.....	14
. Lesiones con efecto de masa.....	15
. Lesiones sin efecto de masa.....	16
. Meningitis.....	17
- Cambios en la ventilación mecánica.....	18
Justificación.....	21
Objetivos.....	22
Pacientes y métodos.....	23
Resultados.....	26
Discusión.....	46
Conclusiones.....	56
Bibliografía .....	58

# INTRODUCCIÓN

---

## REPASO HISTÓRICO DE LA INFECCIÓN POR VIH.

El 5 junio de 1981 se recogió en el Morbidity Mortality Weekly Report (MMWR) una singular serie de casos procedentes de tres hospitales diferentes de Los Ángeles (1). En ellos se describían cinco episodios de una patología típicamente infantil, común en niños con inmunodeficiencias, la neumonía por *Pneumocystis Carinii* (PCP); pero, en este caso, en adultos sin inmunodeficiencia conocida. El único rasgo común era la condición homosexual de esos tres varones.

El 3 de julio del mismo año, se publicaron 26 casos adicionales con las mismas características (2). El número del diciembre del New England Journal of Medicine (NEJM) fue prácticamente monográfico, configurando lo que a todas luces era una nueva entidad clínica.

En esencia, el denominador común era la aparición de patologías tumorales o infecciosas, típicas de inmunosupresión celular (PCP, citomegalovirus (CMV), candidiasis oral, sarcoma de Kaposi.....) en personas que no tenían ninguna causa conocida de inmunosupresión. En julio de 1982 se planteó, por primera vez, que podía tratarse de un agente infeccioso transmitido sexualmente (3). El espectro de pacientes se amplió incluyendo haitianos y hemofílicos (4,5), acuñándose el término, poco comprometido y meramente descriptivo, de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (6).

La identificación de un virus, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), con ácido ribonucleico (ARN), de la familia de los retrovirus, como agente etiológico - solo dos años después de la descripción de los primeros casos- (7,8) zanjó definitivamente las polémicas sobre el origen de la enfermedad.

La necesidad de atención de estos pacientes en las Unidades de Vigilancia Intensiva (UVI), se planteó desde el principio, pues se trataba de pacientes jóvenes, sin aparente enfermedad de base y con patologías agudas graves.

[Para estructurar la historia de esta enfermedad, usaremos la terminología *era*, para acotar en el tiempo hitos reseñables:]

1. **La primera era (1981-1985)** abarca desde la descripción de los primeros casos hasta la aparición del primer test serológico. Los pacientes en este periodo solo podían ser diagnosticados de SIDA desde una perspectiva clínica, cuando cumplían los criterios de aparición de evento oportunista. En esta época, no se disponía todavía de ningún tratamiento antirretroviral, ni se había introducido el concepto de la realización de profilaxis primarias ni secundarias de las infecciones oportunistas.

La patología más frecuente por la que estos enfermos ingresaban en la UVI era la insuficiencia respiratoria aguda grave, siendo la neumonía por *Pneumocystis*

*Jirovecii* -entonces denominada *Pneumocystis Carinii*- la entidad recogida con mayor frecuencia en todas las series (9, 10, 11, 12, 13, 14,15). La mortalidad hospitalaria global de estos pacientes era muy elevada (69%), y la media de supervivencia tras el alta no llegaba a los siete meses. Estos desfavorables resultados, hicieron que, en esta época y aunque la cifra de ingresos de enfermos infectados por VIH aumentó notablemente en los hospitales, fuera progresivamente descendiendo su internamiento en las UUVVII, planteándose incluso problemas éticos sobre lo adecuado del ingreso en dichas unidades tanto por parte de los profesionales, como de los colectivos de activistas, y de los propios pacientes (9).

2. **La segunda era (1986-1988)** se inició con la disponibilidad del test de diagnóstico serológico, que hizo posible la detección de la infección en pacientes asintomáticos. Desde la perspectiva del médico intensivista se sumó otro avance importante, la utilización de tratamiento coadyuvante con corticosteroides en la neumonía por PCP.

El uso de corticosteroides como coadyuvantes se planteó porque, a pesar de la disponibilidad de fármacos eficaces frente al *Pneumocistis*, las tasas de mortalidad de esta neumonía eran muy altas. La mayoría de estas muertes eran causadas por insuficiencia respiratoria hipoxémica grave. Una observación clínica frecuente era que este empeoramiento aparecía de forma brusca entre tres y cinco días después de iniciado el tratamiento antimicrobiano, incluso en los pacientes cuya enfermedad había cursado de forma subaguda. Este empeoramiento paradójico, se atribuyó a la liberación brusca de antígenos con la consiguiente exacerbación de la respuesta inflamatoria. La conclusión teórica era obvia: la utilización de corticoides, concomitantemente, debía controlar esta reacción y mejorar el pronóstico. Cuatro ensayos clínicos confirmaron esta teoría. (16, 17).

Aunque la expectativa de vida seguía siendo muy corta, la mortalidad por episodio cayó, pues hubo una mejoría en la supervivencia de los enfermos ingresados con neumonía por PCP, claramente atribuido al tratamiento adyuvante con corticoides (18, 19, 20, 21). Sin embargo, esto no tuvo repercusión en la política de ingresos en las UUCII, que siguió siendo restrictiva.

3. En **la tercera era (1989-1991)** se inició el uso del primer tratamiento antirretroviral, la Zidovudina (AZT). Esta actuaba inhibiendo la transcriptasa inversa del retrovirus al competir con los nucleósidos endógenos, dada su homología estructural. Fue el primer representante de la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN). Sin embargo, la eficacia de la monoterapia con este nuevo fármaco, se demostró limitada en el tiempo, puesto que generaba resistencias del virus con rapidez, y así los estudios de estrategia sobre su uso -precoz o tardío- confirmaron que su eficacia era muy transitoria (22)

No obstante, desde la perspectiva de la UVI algo comenzó a cambiar. El número de ingresos aumentó - quizá expresando cierto optimismo de los clínicos, dada la mejoría del pronóstico de la neumonía por PCP y la ilusionada esperanza de un tratamiento etiológico-. La estancia media de los pacientes en la UVI se dilató, reflejando, posiblemente, un cambio de tendencia en su tratamiento. Se había pasado de retirar las medidas de soporte a prolongarlas en el tiempo. Debido a todo ello, los datos de mortalidad por episodio fueron, nuevamente, peores (19).

4. En **la era cuarta (1992-1996)** aparecieron nuevos fármacos de la familia de los ITIAN: Didanosina (ddI), Zalcitabina (ddC) y Estavudina (d4T). Estos fueron utilizados inicialmente en forma de monoterapia secuencial y -a partir de los

resultados obtenidos en el Estudio Delta y de los trabajos del Aids Clinical Trial Group recogidos en el ensayo ACTG 175, que demostraron que la biterapia prolongaba sustancialmente la supervivencia- comenzaron a usarse en terapia de combinación. Otro hito importante fue la introducción del concepto de profilaxis primaria. Ello se basaba en que la aparición de las infecciones oportunistas solo se producía cuando los valores de linfocitos CD4 caían por debajo de determinados umbrales. Específicamente para PCP el umbral era una cifra por debajo de 200 células/ml. El Cotrimoxazol oral evitaba eficazmente su aparición, por lo que su uso se generalizó. (23, 24)

Las tasas de ingreso en UVI permanecían estables, la mortalidad hospitalaria de estos pacientes continuaba siendo elevada y la insuficiencia respiratoria seguía siendo la primera causa de ingreso, (18, 25, 26) aunque la incidencia de Neumonía por PCP había disminuido (27, 21). A pesar de que ya se había iniciado la biterapia, y que en la población general tratada sí había tenido repercusión en su supervivencia, la esperanza de sobrevivir de los pacientes que superaban un ingreso en la UCI, continuaba –como hemos dicho- siendo baja.

**5. Era TARGA (1996-actualidad).** La introducción, en 1996, de una nueva familia de fármacos antirretrovirales -con diferente mecanismo de acción a los ya existentes, inhibidores de la proteasas en lugar de la transcriptasa inversa- marca un punto de inflexión definitivo en la historia de la infección VIH. Este hecho supuso el comienzo de una nueva era, la **era TARGA** (Tratamiento Antirretroviral de Gran Eficacia). (28)

En efecto, en los dieciséis últimos años, la percepción de la infección VIH ha cambiado notablemente, pasando de ser una enfermedad fatal, a una enfermedad crónica. Por otra parte, los pacientes infectados ingresan en mejores condiciones inmunológicas –lo que les hace menos susceptibles a enfermedades oportunistas- y aumenta el número de ingresos debidos a enfermedades no relacionadas con el VIH (29)

Así, aunque la insuficiencia respiratoria continua siendo la causa más común de ingreso, porcentualmente, el peso de esta patología ha caído; y sobre todo ha disminuido notablemente la neumonía por PJP, lo cual sin duda ha tenido un papel importante en la disminución de la mortalidad en este colectivo. En algunos hospitales, la neumonía bacteriana y la sepsis han pasado ya a ser la principal causa de ingreso (30, 31, 32, 33). Por otra parte, ha aumentado sustancialmente el número de ingresos por enfermedades no relacionadas con el HIV, lo que generalmente se asocia a un mejor pronóstico. (34, 35, 36)

Como contrapartida hay que destacar que los propios fármacos antirretrovirales no están exentos de efectos secundarios y han dado lugar a nuevos cuadros clínicos, algunos de los cuales pueden expresarse con gravedad clínica, con importante compromiso vital.

Entre ellos, y desde el punto de vista de las UCCII, cabe destacar:

a) La incidencia del **Síndrome de Acidosis láctica**, descrito en la década de los 90, y asociado a la utilización de inhibidores de la transcriptasa inversa, sobre todo a la Didanosina y a la Zidovudina. Este síndrome es secundario a la toxicidad mitocondrial de dichos fármacos, que provoca un bloqueo en la síntesis de ATP (37). La incidencia entre los pacientes VIH tratados con inhibidores de la transcriptasa inversa oscila entre 1 a 25,2 casos por cada 1000 pacientes/año (38), y la tasa de mortalidad puede ser de



hasta un 77% (cita 26artículoB). Entre los factores de riesgo para su desarrollo destacan un CCr < 70 ml/min y una cifra de CD4 < 250 (39).

El espectro clínico del síndrome de acidosis láctica oscila desde acidosis metabólica, clínicamente asintomática, hasta cuadros de shock con disfunción multiorgánica, que precisan técnicas de soporte vital, y por supuesto tratamiento en UVI. Un nivel de ácido láctico > 9 mmol/l se asocia con alta mortalidad (40), y algunos autores defienden que niveles superiores a 5 mmol/l, indican ya ingreso en UVI. Además de las técnicas de soporte vital, en aquellos pacientes que lo requieran, es obligada la retirada de los antirretrovirales implicados y la iniciación de un tratamiento con bicarbonato, en algunas situaciones es necesaria la hemodiálisis. Aunque el tratamiento específico de este síndrome continua siendo desconocido, existen comunicaciones anecdóticas que aseguran la eficacia del tratamiento con Riboflavina, L-carnitina y Tiamina.

b) **Síndromes de hipersensibilidad.** Algunos de los agentes antirretrovirales pueden provocar reacciones de hipersensibilidad graves. Descrito fundamentalmente con el Abacavir, el cuadro suele aparecer entre los primeros 10-14 días del inicio del tratamiento, pero se han descrito casos hasta por encima de las seis primeras semanas del mismo. Los pacientes debutan con fiebre, rash, náuseas y dolor abdominal, y en los casos más graves, shock y neumonitis intersticial que desemboca en insuficiencia respiratoria aguda grave (41). En estos casos el tratamiento antirretroviral debe ser suspendido inmediatamente, y si es preciso, los pacientes deben ingresar en UVI y recibir las técnicas de soporte vital que necesiten.

La Nevirapina, también puede provocar cuadros de hipersensibilidad. En algunos casos, los pacientes desarrollan hepatitis fulminante o graves alteraciones cutáneas (incluido S. de Steven-Johnson) y necrosis tóxica epidérmica. Pacientes con CD4 > 250, si son mujeres, y > 400, si son varones, tienen mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad por Nevirapina. Las mujeres, tanto embarazadas como no embarazadas, tienen una mayor incidencia que los varones, tanto de toxicidad hepática como cutánea. La suspensión del tratamiento y las técnicas de soporte vital necesarias son las piedras angulares del tratamiento de estos síndromes (42).

c) Muchos antirretrovirales, sobre todo los inhibidores de las proteasas, provocan toxicidad hepática, sobre todo en los pacientes coinfectados por virus B ó C (43, 44). La incidencia de pancreatitis también es alta en enfermos VIH, sobre todo en aquellos que reciben Estavudina, Didanosina, Zalcitabina y Lopinavir/Ritonavir. En algunos casos, estos cuadros de toxicidad requieren ingreso en UVI.

d) **Síndrome de Reconstitución Inmune Inflamatorio (IRIS).** Es otra complicación grave que pueden presentar los pacientes VIH en tratamiento antirretroviral, en ocasiones es difícil de diferenciar de la manifestación clínica grave de una infección por un patógeno oportunista. En este cuadro, los enfermos presentan un empeoramiento paradójico de cuadros infecciosos previos, o el desenmascaramiento de infecciones latentes. El IRIS es consecuencia de la mejoría del sistema inmune, que provoca un síndrome de respuesta inflamatoria antígeno-específica, lo que se traduce en el debut de infecciones subclínicas preexistentes, el empeoramiento de las enfermedades infecciosas durante su tratamiento específico *-reacciones paradójicas-*, o la manifestación exuberante de enfermedades autoinmunes o neoplasias (45).

Este síndrome puede presentarse en cualquier paciente tratado con TARGA, pero es más frecuente en enfermos con tuberculosis (TBC), infección por citomegalovirus, *Pneumocystis*, *Mycobacterium avium* complex y micosis (46, 47).

En los pacientes con TBC, hasta un tercio puede desarrollar este síndrome. Comienza, habitualmente a los pocos días de iniciar el tratamiento, antes de que los CD4 hayan aumentado. En menor número de casos, aparece meses después, sobre todo cuando el foco está 'secuestrado' en ciertas localizaciones como por ejemplo en el tejido óseo. Las manifestaciones clínicas pueden afectar a sistemas diferentes a aquellos en los que el bacilo estaba silente.

El IRIS se ha descrito, fundamentalmente, en pacientes con TBC o *Pneumocystis* (48, 49,50). El cuadro clínico de presentación se caracteriza por fiebre, insuficiencia respiratoria aguda grave -con infiltrados alveolares bilaterales en la Rx tórax- y linfadenopatías. Los enfermos VIH que desarrollan IRIS pueden ser admitidos también en UVI por meningitis, pericarditis o cuadros de hepatitis grave.

El tratamiento con corticoides es eficaz, tratando concomitantemente la o las infecciones oportunistas que presente el enfermo. Existe consenso en la no retirada del tratamiento antirretroviral.

e) **Arterioesclerosis y enfermedad vascular.** En los enfermos con larga tasa de supervivencia, debido a la mejoría real en la eficacia del tratamiento antirretroviral (TAR), han aparecido secuelas a medio-largo plazo, que no se observaban antes de TARGA. Es creciente la evidencia de que estos pacientes desarrollan arterioesclerosis precoz, y por tanto, pueden ser admitidos en UVI por cardiopatía isquémica aguda, y/o enfermedad vascular cerebral.

Cuando los tratamientos incluyen análogos de los nucleótidos, inhibidores de la transcriptasa inversa o ambos, los pacientes pueden desarrollar alteraciones metabólicas que favorecen el desarrollo de arterioesclerosis. Estas anomalías incluyen: elevación de los triglicéridos, aumento del colesterol, con disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), intolerancia a los carbohidratos, e incluso diabetes. Por otra parte, los inhibidores de las proteasas o el propio virus VIH, pueden provocar alteraciones en la función endotelial y jugar un papel importante en estas complicaciones vasculares. (51).

Se ha postulado que el TAR no aumenta la incidencia de enfermedad vascular en los pacientes tratados, y los diferentes estudios publicados arrojan resultados contradictorios. En un reciente estudio, de una cohorte de 36.000 infectados bajo dicho tratamiento, se demostró que, a los seis años de iniciado el mismo, la incidencia de ingresos por enfermedad isquémica aguda coronaria o cerebral había disminuido (52). Estudios posteriores demuestran que no hay relación entre el tratamiento antirretroviral y la aparición de eventos arterioscleróticos, no obstante, el tiempo de seguimiento de los enfermos tratados ha sido demasiado corto. Por el contrario, en otro estudio realizado en pacientes con seguimiento ambulatorio se ha demostrado que la utilización de inhibidores de proteasas se asocia con un aumento de la tasa de cardiopatía isquémica (53). En otras publicaciones que analizan los efectos secundarios del TAR, se examinó la tasa de miocardiopatía isquémica en 11 cohortes de pacientes. Los investigadores encontraron que dicha tasa aumentaba a medida que aumentaban los años de tratamiento, con un incremento de riesgo relativo del 26% por año de exposición. (54)

Estas complicaciones, se harán más prevalentes con el paso de los años en la población de pacientes infectados por VIH y en tratamiento antirretroviral.

Aunque el riesgo de enfermedad vascular es mayor en esta población que en la población no VIH, su incidencia no es aún dramática, sobre todo si la comparamos con la espectacular mejoría en la morbilidad y mortalidad que supone el TAR.

## **EL PULMÓN COMO ÓRGANO DIANA EN LA INFECCIÓN VIH.**

El pulmón es el principal órgano diana en los pacientes infectados por el VIH. Estos presentan un riesgo mayor para adquirir un amplio espectro de neumonías oportunistas, además de tumores y otras enfermedades pulmonares.

Desde el principio de la epidemia, la insuficiencia respiratoria ha sido la causa más frecuente del ingreso en UVI de los pacientes con infección por VIH, y continúa siéndolo, si bien su porcentaje ha ido disminuyendo en los últimos años (18, 27, 9, 21). Muchos de estos pacientes han requerido ventilación mecánica (VM), y como todos los demás, se han beneficiado de la estrategia ventilatoria protectora con bajos volúmenes corrientes (V tidal).

Entre las complicaciones pulmonares asociadas al VIH, las neumonías son la mayor causa de morbilidad y mortalidad, y con frecuencia responsables de su ingreso en áreas de medicina intensiva, por insuficiencia respiratoria grave.

El espectro de neumonías oportunistas de estos pacientes es amplio, e incluye bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos.

Así, en Estados Unidos (EE.UU.), la neumonía por PJP, la TBC pulmonar, y la neumonía bacteriana recurrente -dos ó más episodios en un periodo de 12 meses-, son tres de las diez entidades más frecuentes que definen SIDA. En Europa Occidental, PJP y TBC son las dos primeras causas definitorias de SIDA, mientras que en el este de Europa, y países en desarrollo, es fundamentalmente la TBC. En las áreas endémicas, coccidiomycosis y histoplasmosis, tiene un peso importante, mientras que citomegalovirus (CMV) y toxoplasmosis son las causas más frecuentes de neumonía vírica y parasitaria, respectivamente.

### **1) NEUMONÍA BACTERIANA.**

A partir de la introducción del TARGA y de la sistematización de las profilaxis, la etiología de la neumonía en los pacientes infectados por VIH ha cambiado y las neumonías bacterianas han reemplazado a la neumonía por PCP.

En un estudio prospectivo realizado en una cohorte de pacientes infectados por VIH en EE.UU. la incidencia de neumonía bacteriana fue de 8,5 casos por 100 personas/año, comparado con 0,7 casos por 100 personas/año en la población control con los mismos factores epidemiológicos -adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y personas con contacto sexual de riesgo-, pero negativos para el VIH. (55)

El riesgo de desarrollar una neumonía bacteriana no es el mismo en todos los pacientes infectados por el VIH. El principal factor de riesgo para desarrollar esta neumonía es el grado de inmunosupresión, reflejado por la cifra de linfocitos CD4. Así, en dos estudios de cohortes de pacientes infectados por VIH (56, 57) se reflejó una incidencia de 2.3, 6.8 y 10.8 episodios por 100 personas/año en los subgrupos con >500, 200-500 y <200 linfocitos CD4/ml. Se encontró una relación similar en series europeas (73).

Otro factor de riesgo para desarrollar neumonía bacteriana es la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) (58). En este mismo trabajo, el tabaquismo, fue un factor independiente que aumentaba el riesgo de neumonía bacteriana en el subgrupo de pacientes con <200 CD4.

Otro factor de riesgo fue la neutropenia, que puede ser secundaria a la infección por VIH, uso de antirretrovirales o de otros fármacos, infecciones oportunistas sistémicas, mecanismos autoinmunes, esplenectomía (59), neumonía previa y fumar drogas (60)

### **1.1 ) Neumonía adquirida en la comunidad.**

En todas las series de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), el *Streptococcus Pneumoniae* y el *Haemophilus Influenzae* son los dos principales microorganismos aislados y confirmados bacteriológicamente. Así, en un estudio epidemiológico francés, el neumococo fue el responsable de un 52% de los casos, y el *Haemophilus Influenzae* del 16%. Igualmente, en un estudio de cohortes en EE.UU., neumococo y *Haemophilus Influenzae* fueron los responsables en un 52% y un 15% respectivamente.

La neumonía bacteriana debida a *Haemophilus Influenzae* fue menos frecuente que la debida a neumococo, y se observó, sobre todo, en pacientes con CD4< 100 linfocitos/mm (61).

Respecto a otras bacterias habitualmente responsables de NAC podemos destacar:

a) La *Legionella pneumophila* ha sido muy infrecuentemente aislada en las diferentes series de neumonía en pacientes HIV: 1,7% en la serie de Blatt (62), y en la actualidad, continúa siendo un patógeno poco frecuente.

b) El papel de la clamidia como agente causal de NAC permanece debatido.

c) Otras bacterias piógenas, pueden ser también las causantes de NAC, como *klebsiella*, otras enterobacterias, *pseudomonas aeruginosa* y *stafilococcus aureus*. Así, en un estudio de cohortes estadounidense se demostró que las tres primeras fueron los agentes causales de un 13,10 y 8% respectivamente (58). Igualmente, *pseudomonas*, enterobacterias y *stafilococcus aureus* fueron los microorganismos responsables de un 25,9 y 10% de las NAC en la serie de Afessa (63). Estos datos y su frecuencia fueron coincidentes con los hallados en datos epidemiológicos franceses.

d) Finalmente, bacterias oportunistas tales como *nocardia spp*, *rhodococcus equi*, y *streptomices spp*, han mostrado ser responsables de neumonía crónica en pacientes VIH.

e) Mención aparte merece la *salmonella no typhi*. En la serie española de Casado (64) se encontró afectación pulmonar en un 35% de los enfermos con bacteriemia por *salmonella*, aunque solo en un 12% se consiguió demostrar su presencia en el pulmón. Está claro que no todos los cuadros de afectación pulmonar en pacientes con bacteriemia por *salmonella* son debidos a este patógeno; así, en otra serie de 38 pacientes VIH con salmonelosis documentada, solo en dos que presentaron absceso pulmonar y/o empiema se aisló *salmonella* en el esputo y liquido pleural (65).

La presentación clínica de la neumonía en estos pacientes es superponible al cuadro que presenta la población no infectada por VIH, pero existen cuatro diferencias relevantes respecto a dicha población:

- La primera es la alta frecuencia de bacteriemia en pacientes VIH positivos. En un estudio prospectivo de Plouffe (66) el riesgo relativo de bacteriemia en la población VIH positiva fue 41,8 veces mayor que en el grupo control para la neumonía por neumococo. Valores similares de incidencia de bacteriemia en neumonía neumocócica se encontraron en otra serie africana. Esta alta frecuencia de bacteriemia se encuentra en otras series (67, 68, 69), y en cualquiera que sea el patógeno responsable de la neumonía. (70, 71, 63).

- La segunda diferencia es la presencia de patrón radiológico 'atípico'. En la serie de Magnenant (72) se revisan los hallazgos radiológicos de 60 casos consecutivos de neumonía bacteriana en pacientes VIH, y un 55% muestra patrón intersticial, que fue difuso en 2/3 de los casos. No hubo diferencias significativas entre los pacientes infectados por VIH y aquellos que cumplían criterios de SIDA. En otras series también se ha descrito una alta frecuencia de consolidación multilobar -afectación pulmonar bilateral o patrón intersticial- este último se encuentra fundamentalmente en neumonía por *Haemophilus Influenzae* (73, 67, 74).

- La tercera se refiere a la alta frecuencia de aparición de derrame metaneumónico. En la serie de Gil Suay (cita 68 art 4), la presencia de derrame pleural fue el doble en pacientes VIH que en el grupo control. Del mismo modo, la neumonía fue la condición que con mayor frecuencia se asoció a derrame pleural en la serie de Afessa (76). Este derrame se asoció tanto a bacterias piógenas típicas, como atípicas, tales como *Nocardia* o *R. Equi* (77, 78)

- La última hace referencia a la presentación inusual de neumonía debida a bacterias oportunistas, sobre todo *Nocardia asteroides* y *Rhodococcus equi*. Suele cursar como un cuadro subagudo -más de un mes de evolución- con fiebre, síntomas respiratorios, pérdida de peso, y consolidación o lesiones cavitadas en la radiografía de tórax. Es infrecuente que en el momento de la presentación haya focos extrapulmonares, tales como abscesos del sistema nervioso central (SNC). (77, 78).

## **1.2) Neumonía nosocomial.**

Si atendemos a las neumonías nosocomiales, la infección avanzada por VIH, alto APACHE II, y enfermedad del SNC, se han demostrado como factores de riesgo en algunas series (79).

En estos casos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stafilococcus aureus* y Enterobacterias, son los microorganismos más frecuentemente aislados, exactamente igual que en la población seronegativa. (79, 71)

## **2) TUBERCULOSIS.**

Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium Tuberculosis*. Las personas infectadas por VIH son más proclives a progresar desde una infección tuberculosa latente a una infección activa. Así, se estima que en las personas infectadas por VIH el riesgo anual de desarrollar TBC activa está entre un 35-162 por 1000 personas/año, frente a un 12,9 por 1000 personas /año entre los no infectados por VIH. (80).

Igual que ocurre con la neumonía bacteriana, la TBC puede ser la primera manifestación de la infección por VIH, y siempre que se diagnostique es obligado descartar coinfección por el VIH. .

La infección tuberculosa puede aparecer en cualquier estadio de la enfermedad por VIH, y con cualquier valor de CD4 (81); sin embargo, cuando la cifra de CD4 disminuye, la incidencia de neumonía TBC aumenta, así como la posibilidad de micobacteriemia y enfermedad extrapulmonar.

En pacientes con CD4 entre 350-400, la presentación clínica es similar que en pacientes seronegativos, y suele limitarse a enfermedad pulmonar. En aquellos con CD4 por debajo de 200, el cuadro suele presentarse acompañado de afectación extrapulmonar. En estos pacientes la radiografía de tórax (Rx) suele mostrar infiltrados pulmonares en campos medios e inferiores o patrón miliar. También es frecuente la presencia de adenopatías.

### **3) NEUMONÍA POR HONGOS.**

#### **3.1) Neumonía por *Pneumocystis Jirovecii* (PJP).**

Los primeros casos de neumonía por este microorganismo se demostraron durante la Segunda Guerra Mundial en los orfanatos europeos, siendo frecuente entre la población de niños mal nutridos, más tarde apareció también en niños acogidos en orfanatos iraníes.

Clásicamente, se había descrito en población inmunosuprimida en relación con quimioterapia, o tratamiento inmunosupresor tras trasplante de órganos sólidos o inmunodeficiencias congénitas. Sin quimioprofilaxis específica, la frecuencia de PCP se estima entre el 5-25% en pacientes trasplantados, de un 2-6% en pacientes con enfermedades del colágeno, y de 1-25% en enfermos neoplásicos. El déficit de inmunidad celular, especialmente una inadecuada función de los linfocitos CD4, es el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta infección; no obstante los linfocitos CD8 parecen jugar también un papel importante en su aclaramiento.

Como se comentó líneas arriba, al principio de la década de los 80, la neumonía por PCP, pasó de ser una entidad poco frecuente, a ser algo casi diario. De hecho, esta entidad diagnosticada en colectivos homosexuales y ADVP fue uno de los primeros indicadores de la epidemia (cita 2 art 18), y rápidamente llegó a ser la principal entidad definitoria de SIDA entre los pacientes infectados por el VIH.

Durante la era pre-HAART fue la entidad más frecuente definitoria de SIDA entre la población infectada por el VIH. Actualmente, su incidencia va siendo menor (82). Se diagnostica fundamentalmente en pacientes que desconocen estar infectados por el VIH, pacientes con mala adherencia a la medicación o en aquellos que no tienen acceso a la misma. Asimismo, su frecuencia ha aumentado notablemente en áreas donde antes era poco frecuente, tales como el África subsahariana (83).

Está causada por el *Pneumocystis*, inicialmente catalogado como parásito, y denominado *Pneumocystis Carinii*. Tras diversos estudio de DNA, en 1988, se demostró que pertenecía la familia de los hongos, recibiendo desde entonces el nombre de *Pneumocystis Jirovecii*. Coloniza habitualmente el tracto respiratorio, y solo

demuestra patogenicidad en situaciones graves de inmunosupresión celular, como se ha comentado

Aproximadamente, entre un 90-95% de los casos aparecen en pacientes con  $CD4 < 200$  células/ml. Clásicamente, se manifiesta como una enfermedad subaguda, con fiebre, tos no productiva, y disnea. El aumento de LDH, no es específica y en la Rx se manifiesta como patrón intersticial bilateral, si bien, en la enfermedad grave puede presentarse con imágenes de aumento de densidad tanto unilaterales como bilaterales.

En las fases iniciales de la epidemia, su prevalencia fue muy alta, con porcentajes que llegan a 20 por cada 100 personas/año en pacientes con  $CD4 < 200$ . La neumonía por PJP fue responsable de dos tercios de los diagnósticos de SIDA.(84).

La primera caída sustancial en la incidencia de esta neumonía apareció tras la introducción de la quimioprofilaxis primaria en 1989 (85). No obstante, el número absoluto de casos de neumonía por PJP, como entidad definitoria de SIDA, permaneció estable desde 1989 a 1992, debido a un aumento de los diagnósticos de SIDA. Pero el porcentaje de neumonía por PJP cayó del 53% en 1989 a 49%, 46%, y 42% en 1990, 1991, y 1992 respectivamente. Tras la introducción del TARGA, su frecuencia disminuyó hasta el 3,4% por año. (86).

### **3.2) Otras neumonías fúngicas.**

Otros hongos pueden causar neumonía en los pacientes infectados por VIH:

#### **3.2.1) Neumonía por criptococo.**

Este hongo causa principalmente meningitis o meningoencefalitis, pero puede causar también neumonía, habitualmente asociada a infección del SNC, pero también de forma aislada. Hasta un 10% de los pacientes con criptococosis generalizada pueden presentar insuficiencia respiratoria aguda.

La mayor parte de los casos aparecen en enfermos con linfocitos  $CD4 < 200$  células/ml, usualmente inferiores a 50.

La neumonía por criptococo se presenta habitualmente como fiebre, tos y dificultad respiratoria, raramente hay dolor torácico. Radiológicamente lo más habitual es un patrón intersticial bilateral, que a menudo recuerda a la neumonía por PJP, aunque se han descrito múltiples patrones, e incluso en una amplia revisión se demostró que en un 11% de los casos la radiografía de tórax era normal (87).

#### **3.2.2) Neumonía por histoplasma.**

Aunque la vía de entrada sea el pulmón, la infección por Histoplasma se presenta habitualmente como un cuadro sistémico y de extrema gravedad en pacientes infectados por VIH, procedentes de áreas endémicas. Suele aparecer en enfermos con  $CD4$  entre 50-100.

La presentación clínica es inespecífica, con fiebre, debilidad generalizada y pérdida de peso, aunque ocasionalmente debuta como shock séptico y disfunción multiórgano. La disnea acompañada de tos, es la clínica respiratoria más frecuente, que se acompaña prácticamente siempre de

alteraciones en la placa de tórax. Sus hallazgos más frecuentes muestran enfermedad difusa reticular, reticulonodular o miliar. (88)

### **3.2.3) Coccidiomicosis.**

Esta otra micosis endémica regional tiene también una puerta de entrada por inhalación. Pero, igualmente, suele debutar como enfermedad sistémica, incluyendo afectación pulmonar bilateral y meningitis. (89). Con frecuencia también hay afectación cutánea, hepática y adenopatías patológicas.

La mayor parte de los casos aparecen en enfermos con CD4 entre 50-100, pero cuadros de neumonía focal pueden verse con más de 250 CD4.

Radiologicamente, el patrón más común es un patrón reticulonodular.

## **4) NEUMONÍAS VIRALES.**

La neumonía por citomegalovirus (CMV) es la más frecuente en pacientes infectados por el VIH. Mayoritariamente aparece en sujetos previamente infectados, es decir, se trata de una reactivación de una infección latente.

La presentación clínica más habitual es la retinitis y afectación gastro-intestinal, es menos frecuente la afectación pulmonar. Aunque el CMV se aísla con frecuencia en el lavado broncoalveolar (BAL) de pacientes inmunodeprimidos, su presencia no indica necesariamente enfermedad pulmonar activa por el microorganismo. No obstante, el CMV puede causar enfermedad pulmonar, que debe ser reconocida por el clínico. (90).

El mayor número de casos de neumonía aparecen con linfocitos CD4 <50 células/ml, y se manifiesta como fiebre, tos y disnea de dos o más semanas de evolución; analíticamente, es frecuente una LDH sérica elevada.

## **5) NEUMONÍAS POR PARÁSITOS.**

La parasitosis más común en los pacientes infectados por VIH, es la toxoplasmosis. Aunque su órgano diana fundamental es el SNC, en raras ocasiones puede afectar también al pulmón. Aparece en pacientes con CD4<100; y clínicamente se manifiesta como tos no productiva, disnea y fiebre. Radiológicamente, es indistinguible de la neumonía por PCP, si bien puede cursar también con patrón micro nodular, similar al de la TBC o neumonía por hongos.

Como en el resto de infecciones que cursan de manera sistémica, la afectación pulmonar puede cursar como SDRA.

## **6) PATOLOGÍA TUMORAL.**

Secundaria fundamentalmente a sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkin.



### **6.1) Sarcoma de Kaposi.**

El sarcoma de Kaposi es un tumor vascular, asociado a la infección por el virus herpes tipo 8.

Puede afectar parénquima pulmonar, vía aérea, pleura, o presentarse con adenopatías torácicas.

La afectación parenquimatosa suele ser la más sintomática, y hasta un 50% de los enfermos pueden presentar fiebre, disnea dolor torácico o hemoptisis ha descrito también insuficiencia respiratoria aguda grave (91). Radiológicamente se caracteriza por un patrón intersticial o nodular

En hasta un 50% de los enfermos con afectación cutánea, se han descrito lesiones endobronquiales. Estas lesiones pueden ser asintomáticas o cursar con tos intratable, hemoptisis, obstrucción de vía aérea superior o atelectasias (91, 92, 93). Son lesiones violáceas maculares o papulares, que se encuentran fundamentalmente en pequeña vía aérea, sobre todo en los puntos de bifurcación, y mucho más infrecuentemente en vía aérea superior.

Hasta en dos tercios de los pacientes con afectación parenquimatosa aparece derrame pleural, aunque solo muy ocasionalmente puede ser el único hallazgo radiológico (93, 94). El derrame puede ser unilateral o bilateral, de tamaño variable -en ocasiones masivo, provocando franca insuficiencia respiratoria- y bioquímicamente, lo más frecuente es un líquido claro o sanguinolento con características de exudado (95).

Hasta en un 45% de los casos aparecen adenopatías torácicas patológicas (27,28), lo que hace necesario el diagnóstico diferencial con otras entidades.

### **6.2) Linfoma.**

La infección por el VIH se asocia con un aumento en la incidencia de linfoma. La mayor parte son linfomas no Hodgkin o linfomas de células B (96).

Antes de la introducción del TARGA, el linfoma no Hodgkin (LNH), se diagnosticaba entre 2-5% de los pacientes infectados por el VIH, es decir entre 100 y 600 veces más que en la población general (96, 97). Aparece en todos los grupos de riesgo, y con cualquier valor de CD4, aunque es más frecuente en pacientes con inmunosupresión severa (98).

La afectación pulmonar del LNH oscila entre un 6-31%, aunque los estudios de autopsias demuestran un porcentaje mayor (99). La afectación pulmonar es en ocasiones la única localización de la enfermedad, pero más a menudo, coexiste con afectación de otros sistemas (98)

Clínicamente, los pacientes suelen diagnosticarse en estadio B: fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna, y hasta un 80-90% presentan enfermedad pulmonar (100).

La afectación parenquimatosa se manifiesta radiológicamente, como nódulos pulmonares múltiples y patrón intersticial (99, 101), y puede ser indistinguible del patrón Rx de múltiples infecciones oportunistas.

El derrame pleural es muy frecuente, hasta en un 70% de los casos en los que existe enfermedad parenquimatosa (102), aunque puede aparecer también sin ella. Bioquímicamente, es un exudado, con valores elevados de LDH .

Las adenopatías intratorácicas se ven en un 50-60% de los casos, si bien son menos frecuentes que en la población general (99, 100).

La afectación endobronquial es muy poco frecuente, aunque en ocasiones pueden cursar con obstrucción grave de la vía aérea y compromiso vital (103).

## **7) VIH Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA .**

Los pacientes infectados por el VIH presentan mayor frecuencia de tabaquismo que la población general (104, 105). La historia de tabaquismo, junto al efecto de posibles infecciones por oportunistas y el uso de drogas que puedan lesionar directamente el pulmón, hace que aumente el riesgo de desarrollo de enfisema y EPOC. (105).

Por otra parte, existe una evidencia creciente de que la propia infección por VIH puede ser un factor de riesgo en el desarrollo de EPOC. En un estudio (106) de enfermos infectados por VIH frente a enfermos no infectados -de la misma edad e historia de tabaquismo- el 15% de los pacientes infectados presentó enfisema en la tomografía axial computarizada (TAC), frente a un 2% de los controles. En otro estudio similar (107), que comparó 1.014 pacientes infectados con 713 que no lo estaban -después de ajustar edad, historia de tabaquismo y otras variables- los enfermos infectados tuvieron entre un 50-60% más de posibilidades de desarrollar EPOC que los no infectados.

En un estudio posterior, el uso de HAART no se demostró como factor protector para evitar el desarrollo de EPOC, si bien el número de pacientes que recibían HAART fue pequeño (107)

El mecanismo por el cual la infección por VIH favorece el desarrollo de EPOC, no se conoce.

## **EL SISTEMA NERVIOSO COMO ÓRGANO DIANA DE LA INFECCIÓN POR VIH.**

Se ha descrito un amplio espectro de complicaciones que afectan al sistema nervioso central (SNC) en el contexto de la infección por el VIH (108, 109). Aunque la introducción del TARGA y la profilaxis primaria ha supuesto un descenso importante de estas enfermedades (110), las complicaciones neurológicas en los pacientes infectados por VIH son, aun, causantes de una considerable morbimortalidad y más del 50% de los pacientes infectados desarrollan patología neurológica tras la introducción del TARGA (111).

Dado su neurotropismo, el virus puede afectar directamente al SNC y provocar varios síndromes neurológicos, inclusive deterioro neurocognitivo (demencia), encefalitis y/o meningitis, mielopatía y además eleva el riesgo de crisis comiciales (112)

Por otra parte, los eventos oportunistas, infecciosos o tumorales, que afectan a estos pacientes, tienen también una alta prevalencia de enfermedad en el SNC.

De hecho, la patología neurológica es la segunda causa de ingreso en la mayoría de las series de pacientes VIH ingresados en las UUVVII (113, 114, 115, 32, 116) y en otras la tercera (117, 27, 14, 118)

Sindromicamente, pacientes con afectación neurológica que ingresan en la UVI, lo hacen fundamentalmente por disminución del nivel de conciencia (disminución del Glasgow Coma Score (GCS)) con o sin focalidad neurológica y/o por síndrome de hipertensión intracraneal.

La etiología puede ser vascular, infecciosa, tumoral, toxico-metabólica o hipoxica El status convulsivo es, también, una frecuente causa de ingreso.

En el paciente infectado por el VIH, la afectación neurológica va a depender, fundamentalmente, de su grado de inmunosupresión:

- Con  $CD4 > 500$  células/mm<sup>3</sup>, las patologías neurológicas van a ser similares a los de los pacientes inmunocompetentes

- En aquellos con moderada inmunosupresión ( $CD4$  500-200 células /mm<sup>3</sup>), los cuadros más frecuentes asociados a VIH son trastornos cognitivos y alteraciones motoras, pero no suelen presentar lesiones focales.

- En enfermos con grave inmunosupresión:  $CD4 < 200$ , las lesiones neurológicas ocupantes de espacio son las más frecuentemente diagnosticadas, incluyendo infecciones oportunistas y linfoma primario del SNC.

Nosotros vamos a analizar, únicamente, aquellas enfermedades neurológicas relacionadas con la infección VIH que generalmente cursen con disminución de nivel de conciencia y/o hipertensión intracraneal.

## **1) LESIONES CON EFECTO DE MASA.**

### **1.1) Encefalitis por toxoplasma.**

Los pacientes suelen debutar con fiebre, cefalea, disminución del nivel de conciencia, focalidad neurológica y/o crisis focales, o con signos clínicos de hipertensión intracraneal. Representa reactivación de infección previamente adquirida, por lo que la negatividad de la IgG antitoxoplasma es un fuerte dato en su contra. Aparece en fases avanzadas de inmunosupresión con recuentos de linfocitos  $CD4$  bastante por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>

En la TAC craneal, hay, habitualmente, múltiples lesiones localizadas en lóbulos frontales, parietales, tálamo, ganglios de la base o en la unión córtico-medular. En el 90% de los casos, presentan captación en anillo, y edema perilesional con efecto de masa.

Si en la TAC la lesión es aparentemente única, está indicada la RNM para confirmar que realmente es solitaria. Si este es el caso, la posibilidad de linfoma se potencia, sobre todo, si el tamaño es superior a 4 cm de diámetro (119, 120).

## **1.2) Linfoma primario del SNC.**

Clínicamente muy similar a la anterior, salvo el mayor protagonismo de la fiebre y los síntomas generales. Suele debutar como cuadro confusional, bradipsiquia, focalidad neurológica y/o crisis comiciales. En el 80% de los casos se acompaña de síndrome constitucional sistémico.

La imagen radiológica más sugestiva es la lesión solitaria, con escasa captación de contraste y localización periventricular. El diagnóstico se facilita por la demostración del virus de Ebstein-Barr en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (121).

## **1.3) Otras infecciones.**

En España la posibilidad de tuberculomas en el contexto de meningoencefalitis TB es siempre planteable. Excepcionalmente, se pueden presentar sin afectación meníngea o de otra localización. La neurocisticercosis ha dejado de ser, con la inmigración procedente de zonas endémicas de Sudamérica, una posibilidad insólita (122, 123)

## **2) LESIONES DEL SNC SIN EFECTO DE MASA.**

### **2.1) Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**

Esta entidad, es una enfermedad desmielinizante causada por el virus JC, un papovavirus que se reactiva en el contexto de inmunosupresión grave.

Clínicamente, estos pacientes debutan con focalidad neurológica rápidamente progresiva, que incluye hemiparesias, déficits visuales, ataxia, afasia y deterioro cognitivo.

Se caracteriza por la aparición de múltiples áreas de desmielinización, bilaterales, asimétricas, localizadas preferentemente en zonas periventriculares y sustancia blanca. Habitualmente, no captan contraste, y carecen de zona de edema perilesional, por lo que no tienen efecto de masa. No obstante, cuando aparecen en el contexto de un síndrome de reconstitución inmune (IRIS), pueden captar contraste, y tener edema perilesional con efecto de masa.

Hay que hacer diagnóstico diferencial con encefalitis por VIH, encefalitis por citomegalovirus y linfoma primario del SNC (124)

### **2.2) Encefalitis por VIH.**

Se suele presentar clásica triada: demencia de instauración subaguda (pérdida de memoria, y deterioro psicomotor), síntomas depresivos y alteraciones motoras. Por ello su denominación de complejo demencia-SIDA.

En la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) aparecen múltiples señales hiperintensas, que son, generalmente, bilaterales y simétricas y bien delimitadas, en sustancia blanca (119)

### **2.3) Encefalitis por CMV.**

Aparece por la reactivación de una infección pasada en pacientes con grave inmunosupresión, habitualmente con  $CD4 < 50$  células/mm<sup>3</sup>

Pueden presentar encefalitis o ventriculoencefalitis. En el primer caso la presentación clínica puede ser indistinguible de la encefalitis por VIH. Cuando presentan ventriculoencefalitis, suelen debutar con disminución del nivel de conciencia y afectación de pares craneales.

La RNM demuestra encefalitis micronodular o ventriculoencefalitis. Las lesiones son multifocales, difusas, distribuidas en corteza, ganglios basales, tronco y cerebelo. En caso de ventriculoencefalitis, se demuestra captación periventricular (119)

### **3) MENINGITIS.**

Las infecciones meníngeas más característicamente asociadas a inmunodepresión celular son la tuberculosa y la criptocócica.

#### **3.1) Meningitis tuberculosa.**

Es la forma más temida de la tuberculosis, pues su mortalidad -incluso con tratamiento adecuado- puede llegar al 50%. Tradicionalmente ligada a la forma miliar, en más del 40% de los casos se presenta como única localización extrapulmonar. La presentación clínica no es diferente de los pacientes sin infección VIH. Tampoco los hallazgos en el LCR muestran cambio frente a los no coinfectados. La única diferencia consistentemente encontrada es la mayor tasa de positividad de las baciloscopias y cultivos, que refleja la mayor carga bacilar.

La neuroimagen característica muestra hidrocefalia, infartos parenquimatosos, captación en meninges basales y eventualmente tuberculomas. Las lesiones multiloculadas en forma de pompas de jabón con captación de contraste en anillo, efecto masa y edema perilesional se han descrito como una variedad característica de tuberculosis encefálica (122, 123)

#### **3.2) Meningitis criptocócica.**

Saprofita del tracto gastrointestinal de las palomas este hongo tiene una amplia distribución a pesar de ello en España nunca ha sido muy frecuente. La infección es mas correctamente definida como meningoencefalitis más que meningitis solamente pues el parénquima cerebral se encuentra siempre afectado.

La forma de presentación es subaguda con cefalea, fiebre y malestar general. El diagnóstico no suele plantear problemas pues la sensibilidad y especificidad del antígeno criptocócico en suero y LCR es muy alta.

Una característica singular de esta enfermedad es su tendencia al desarrollo progresivo de hipertensión intracraneal (HTIC). El grado de HTIC es crucial en el pronóstico y su control es un pilar básico del tratamiento con punciones lumbares diarias y eventualmente colocación de un drenaje ventricular externo. Los fármacos clásicos para el tratamiento de la HTIC como manitol, salino hipertónico y esteroides no tienen, aquí ninguna eficacia (125, 126).

## **CAMBIOS EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA.**

Una de las novedades más importantes en el campo de la Medicina Intensiva en estos últimos años ha sido el cambio de mentalidad en la utilización de la ventilación mecánica, a raíz de la publicación en el NEJM de mayo del 2000 del trabajo realizado por el Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARSNNet), utilizando bajos volúmenes corrientes ( $V_t$ ) en pacientes con SDRA o ALI, (127).

Tradicionalmente el objetivo de la ventilación mecánica fue normalizar los valores gasométricos de  $PO_2$ ,  $PCO_2$  y pH. Para ello, se venían utilizando  $V_t$  de 10-15 ml/kg peso ideal, volúmenes incluso mayores de los que movilizan sujetos sanos en reposo (7-8 ml/K), pero que se consideraban necesarios para restaurar los parámetros ventilatorios y de oxigenación.

En la década de los 80, el grupo de Gattinoni, demostró, tras los estudios de imagen con TAC de los pulmones de los pacientes con SDRA/ALI, que solo un tercio del pulmón estaba normalmente aireado, y el resto de las unidades funcionales presentaban atelectasias y/o estaban ocupadas (128). Se acuñó así el término de *baby lung*, con esta expresión se destacaba que la presencia de atelectasias y alvéolos ocupados reducen los volúmenes pulmonares en pacientes con SDRA y/o ALI. Dado que el pulmón funcional es realmente pequeño, la utilización de  $V_t$  estándar provocaría presiones inspiratorias elevadas en el escaso pulmón funcional, provocando una excesiva distensión de los alvéolos sanos. Dicho de otra forma, estábamos utilizando  $V_t$  normales o supra fisiológicos para ventilar un pulmón con volúmenes reducidos.

Concomitantemente, los estudios de las curvas P/V -realizadas en pacientes ventilados mecánicamente por SDRA- mostraban datos de sobredistensión (129). En la década de los 90, se publicaron los primeros trabajos que disminuían el  $V_t$  en estos pacientes en aras de evitar la sobredistensión alveolar, sacrificando el conseguir una  $PCO_2$  normal, y encontrando que la mortalidad podía reducirse sustancialmente. Surgió así el concepto de 'hipercapnia permisiva' (130).

En animales de experimentación, la ventilación con elevados  $V_t$  y por ende elevadas presiones en la vía aérea, causaba rotura del epitelio pulmonar y del endotelio vascular. Los estudios histológicos revelaban lesión alveolar grave, hemorragia alveolar y formación de membranas hialinas en los animales, que morían tras las maniobras de sobredistensión; mientras que en aquellos que sobrevivían se demostraba colapso alveolar con proliferación de células tipo II. Estas lesiones eran indistinguibles

de las que provocaban las noxas clásicas desencadenantes de lesión pulmonar aguda. En otras palabras, la sobredistensión provocaba respuesta inflamatoria local pulmonar, atelectasias e hipoxemia, es decir, la propia ventilación mecánica causaba lesión pulmonar (Ventilatory Induced Lung Injury- VILI). Y no solo eso, como consecuencia de la lesión pulmonar, se provocaba la liberación de mediadores proinflamatorios y respuesta inflamatoria sistémica, potencialmente causante de lesiones en otros sistemas (131, 132, 133,134). Por tanto, la aplicación tradicional de ventilación mecánica (VM) podía exacerbar o perpetuar lesión pulmonar el pacientes con SDRA y/o ALI, e incluso aumentar el riesgo de desarrollo de fallo multiorgánico (FMO).

A raíz de estos hallazgos, se publicaron varios estudios con ciertas limitaciones metodológicas, que sugerían que la utilización de bajos Vt podría reducir la mortalidad en pacientes con SDRA y/o ALI sometidos a VM. Sin embargo, los resultados de estudios subsiguientes, con distribución metodología más robusta, presentaron resultados contradictorios. (135, 136, 137, 138)

En julio de 1999 la American Thoracic Society publicó una conferencia de consenso (139) en la que definían ‘lesión pulmonar asociada a VM’. En este simposio se precisaron los siguientes términos:

a) Ventilator-induced lung injury (VILI), cuando podía demostrarse que la VM era la única causante de la lesión pulmonar -demostrado en animales de experimentación-.

b) El segundo término que definieron fue Ventilador-associated lung injury (VALI), cuando la propia VM exacerbaba la lesión pulmonar aguda originada por otras noxas.

La patogénesis del VALI estaría en relación con sobredistensión alveolar (volutrauma) y con la aparición de atelectasias cíclicas (atelectrauma).

La sobredistensión provocaría aumento de permeabilidad, edema intersticial y alveolar, hemorragia alveolar, formación de membranas hialinas, pérdida de surfactante y colapso alveolar.

Por otra parte, la expansión alveolar durante la inspiración y su colapso durante la espiración daría lugar a fuerzas de cizallamiento, que distenderían los alvéolos adyacentes, lesionándolos.

En este estado de cosas, se puso en marcha el ensayo arriba citado, propiciado por The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. (127).

Su hipótesis era demostrar que la utilización de bajos Vt evitaría la sobredistensión alveolar en pacientes con ALI/SDRA en ventilación mecánica, y por tanto, mejoraría su pronóstico.

Utilizaron Vt de 6 ml/k peso ideal., e incluso menores si se sobrepasaba una P Plateau de 30 cm de H<sub>2</sub>O, con un Vt mínimo de 4ml/k peso ideal. Ajustaron, según valores predeterminados los valores de PEEP. La acidosis respiratoria, fue corregida aumentando la frecuencia respiratoria (siempre y cuando esto no produjera auto-PEEP y P Plateau > 30 cm H<sub>2</sub>O y/o administrando bicarbonato.

Los resultados fueron espectaculares, de tal manera que los pacientes ventilados con bajos Vt, presentaron una mortalidad 22% menor que aquellos ventilados con Vt tradicionales, independientemente de los valores de PEEP empleados.

Un meta-análisis posterior de seis estudios (1297 pacientes), encontró que la ventilación protectora con bajos Vt, mejoraba significativamente la mortalidad en el día 28( 27,4 vs 37%, riesgo relativo 0,74,95% IC 0,61-0,88) así como la mortalidad hospitalaria (34,5 vs 43.2% .RR 0,80, 95% IC 0,69-0,62) (140), lo que se ha visto corroborado por un metanálisis mas reciente que incluye 1149 pacientes (141).

Esta modalidad ventilatoria requiere frecuentemente *hipercapnia permisiva*, estrategia ventilatoria que acepta la presencia de hipoventilación en aras a mantener una presión alveolar baja para evitar la sobredistensión. Dicho de otra manera, la hipercapnia y acidosis respiratoria son consecuencia de esta estrategia ventilatoria.

El grado de hipercapnia puede minimizarse aumentando la frecuencia respiratoria, siempre y cuando no provoque Auto-PEEP. Incluso existen estudios de experimentación en animales (142) que sugieren que la hipercapnia permisiva tiene un efecto protector independiente de la utilización de bajos volúmenes. No obstante su efecto en los humanos es desconocido.

Por otra parte, la expansión de los alvéolos durante la inspiración y su colapso durante la espiración, crea fuerzas de cizallamiento, que se comprobó causaba lesión en los pulmones de animales de experimentación. Este mecanismo conocido como atelectasias cíclicas o atelectrauma (143), se ve minimizada reclutando la mayor parte de unidades alveolares posibles, y aplicando la PEEP optima para que se mantengan siempre abiertas.

La combinación de bajos Vt, para evitar la sobredistensión alveolar y las maniobras de reclutamiento con aplicación de PEEP por debajo del punto de inflexión de la curva P/V para mantener la mayor parte de alvéolos abiertos, y evitar las atelectasias cíclicas, se conoce como *open lung ventilation*.

Algunos ensayos clínicos indican que la *open lung ventilation* mejora la mortalidad y otros parámetros clínicos, como la oxigenación. Sin embargo, los defectos metodológicos de dichos ensayos hacen necesarios nuevos estudios para que esta modalidad de ventilación sea incorporada a la rutina clínica. (135, 144).



# JUSTIFICACIÓN

---

Treinta años después del inicio de la pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, son muchos los conocimientos fisiopatológicos y avances terapéuticos conseguidos, gracias a los cuales esta enfermedad ha pasado de ser una inexorable condena a muerte, a una enfermedad crónica. Desafortunadamente, esto último solo ha llegado a ser una realidad para los pacientes de países industrializados.

En la historia de esta enfermedad, hay un antes y un después marcado por el desarrollo y utilización de diferentes fármacos antirretrovirales que configuraron las pautas de tratamiento antirretroviral (TAR) denominadas - y el apelativo lo dice todo- de gran actividad (TARGA). El impacto del TARGA en la supervivencia fue ya visible a finales de los años 90, mostrando un marcado descenso de la mortalidad, hasta entonces inexorablemente creciente. Este positivo efecto fue incrementándose de tal forma que al final de la primera década del siglo XXI la supervivencia de estos pacientes ya no es diferente de la de la población general.

Las Unidades de Medicina Intensiva, han participado activamente en el cuidado y tratamiento de estos pacientes desde el principio. Así, se han publicado diversas series norteamericanas y europeas, de enfermos HIV ingresados en Unidades de Medicina Intensiva, que han ido mostrando los cambios en el perfil y patología de estos pacientes. La aportación española en este campo, ha sido, sin embargo limitada, con tres que analizan aspectos parciales y una única serie global.

Si analizamos el pronóstico de los pacientes infectado por VIH ingresados en la UVI, este no parece haberse modificado de forma tan evidente. Una explicación para ello es que las series publicadas de pacientes críticos, analizan y comparan, periodos cortos de tiempo. Para dilucidar esta importante cuestión sería deseable evaluar la evolución de la mortalidad desde una perspectiva temporal bastante más dilatada.

Otro aspecto, en mi juicio esencial, es la evaluación del pronóstico vital de estos enfermos a largo plazo, tras el alta en la UVI. En pocas de las series publicadas, se analiza supervivencia ulterior, y en las que lo hacen son períodos tan cortos de tiempo como a los 6, 12 o 24 meses del alta. Un estudio que demostrase una dilatada supervivencia tras el alta de UVI, ayudaría a disipar la duda de si paciente infectado por el VIH, debe o no ser ingresado en un área crítica.

# OBJETIVOS

---

## Primarios:

En los pacientes infectados por VIH ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos en un período de quince años (1995-2009)

1. Análisis de la mortalidad global y a lo largo del tiempo. Estudio de los factores predictivos mortalidad.
2. Análisis de la supervivencia a largo plazo, tras su alta de la UVI.

## Secundarios:

1. Describir porcentaje de ingresos, perfil de los pacientes, y la patología que condicionó su ingreso. Evaluar cambios a lo largo del periodo de estudio de estas variables.
2. Analizar si la Ventilación Mecánica protectora, supuso algún beneficio en este subgrupo de pacientes.

# PACIENTES Y MÉTODOS

---

El Hospital Universitario La Paz es un centro terciario que atiende una población de alrededor de 700.000 personas en el área noroeste de Madrid. Dispone de una unidad monográfica de atención a los infectados por VIH, con una cohorte histórica de 4.500 pacientes.

El Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario La Paz (UVI), consta de 20 camas polivalentes y 10 camas de Quemados Críticos. Los motivos más frecuentes de ingreso en nuestra UCI son: insuficiencia respiratoria grave, sepsis grave/shock séptico, politraumatizados graves, pacientes postquirúrgicos complicados, pacientes neurocríticos, intoxicaciones graves y grandes quemados. Dada la existencia de una Unidad Crítica Coronaria, independiente atendida por el S. de Cardiología, menos del 1% de los ingresos lo son por patología coronaria aguda.

En este estudio se han revisado todas las historias clínicas de los pacientes ingresados entre enero de 1995 y diciembre de 2009, utilizando el archivo informático de nuestra Unidad. Para el presente trabajo, se seleccionaron aquellas en las que aparecía el código VIH positivo.

Se han establecido tres periodos consecutivos para analizar el posible cambio de las variables estudiadas a través del tiempo: periodo I (1995-1999), periodo II (2000-2004) y periodo III (2005-2009).

Los pacientes estudiados podían haber sido ingresados en la UVI, bien directamente, desde el servicio de urgencias; o bien trasladados desde otras áreas del hospital. El criterio de ingreso/no ingreso en UVI fue del intensivista que lo valoró en cada momento.

En todos los casos se recogió la siguiente información:

a) Variables demográficas: fecha de nacimiento, edad, género, país de origen, conducta de riesgo para la adquisición de VIH (ADVP, homosexual, heterosexual, uso de hemoderivados)

Situación respecto a la infección VIH en el momento del ingreso: se consideró VIH no conocido a aquel en que se detectó la infección en ese ingreso -fuese este directamente en la UVI o trasferido desde la otra planta del hospital-. Cifra de linfocitos totales, CD4, carga viral en el momento del ingreso -si no había cifras actuales se utilizaron las últimas conocidas, siempre que fueran como máximo de los últimos 30 días previos al ingreso-. Igualmente se recogió si el paciente realizaba o no tratamiento antirretroviral (TAR), tipo de tratamiento y eficacia del mismo. La definición de TAR eficaz se basó en viremia indetectable. En ningún paciente se comenzó el TAR durante la estancia en la UVI.

b) Durante el ingreso en la UCI se recogieron los siguientes datos:

b1) Procedencia (desde el servicio de urgencias o desde planta de hospitalización, independientemente de los días que llevara ingresado), fecha de

ingreso, duración en días y fecha de fin de estancia; motivo de la misma -fallecimiento durante su ingreso o mejoría y traslado a planta-

b2) Los datos analíticos evaluados (Albúmina, LDH y linfocitos totales) corresponden a los resultados obtenidos en las primeras 24 horas de ingreso en UCI, al igual que la puntuación del Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II).

El cuadro clínico que motivó el ingreso se evaluó desde tres puntos de vista:

- Síndrome fundamental de ingreso.
- Diagnóstico final.
- Enfermedad relacionada/ no relacionada con el VIH.

Los síndromes que motivaron el ingreso (en un mismo paciente podían coexistir más de uno de los síndromes establecidos) fueron los siguientes:

- Insuficiencia respiratoria.
- Shock séptico.
- Shock hipovolémico.
- Shock cardiogénico.
- Patología neurológica.
- Hepatopatía y complicaciones.
- Patología tóxico-metabólica.
- Patología renal.
- Traumatismo grave.
- Técnica invasiva.
- Miscelánea.

Cuando el síndrome de ingreso fue insuficiencia respiratoria, se precisó si el enfermo cumplía o no criterios de SDRA al ingreso. Si se trató de patología neurológica, se recogió GCS previo a la sedación en caso de que el paciente la necesitara.

Necesidad de Ventilación Mecánica, aplicación de estrategia ventilatoria protectora, según protocolo ARDS Network (ARDS net (CITA), duración de la misma y desarrollo de barotrauma.

Se evaluó si a lo largo de la evolución los pacientes desarrollaron shock séptico y FMO (145)

Como diagnóstico clínico final establecimos los siguientes subgrupos:

- 1- Neumonía bacteriana.
- 2- Neumonía por PCJ.
- 3- Tuberculosis.
- 4- Linfoma y complicaciones.
- 5- Otras enfermedades definitorias de SIDA: Infección por CMV, Toxoplasmosis, Criptococosis, Histoplasmosis, LMP, Sepsis por salmonella, Encefalitis VIH.
- 6- Toxicidad por antirretrovirales.
- 7- Shock séptico bacteriano de foco no pulmonar (abdominal, Partes blandas, bacteriemias).
- 8- Meningitis bacteriana aguda.
- 9- Coma tóxico: ingesta de tóxicos, drogas de abuso o psicofármacos.

- 10- Otras enfermedades neurológicas (Hemorragia subaracnoidea, status epiléptico).
- 11- Hepatopatía crónica y complicaciones (incluidas infecciosas).
- 12- EPOC (asma, EPOC reagudizado).
- 13- Politraumatizados.
- 14- Postoperatorios.
- 15- Miscelánea:(Cardiopatía, diabetes ,hipercalcemia mieloma, Insuficiencia renal crónica, gripe A ,crisis hipertensiva)

Los diagnósticos finales también fueron codificados como: **Enfermedad relacionada** con VIH, que incluía las 27 entidades definitorias de SIDA (incluyendo las neumonías bacterianas en la que no existiera un factor de riesgo obvio como un bajo nivel de conciencia), otras entidades que si bien no son criterio CDC y la toxicidad por antirretrovirales. Todas las demás las consideramos **No relacionada** con HIV

La variable de desenlace fundamental fue: Mortalidad versus Alta a planta de hospitalización. Con ello definimos mortalidad en UVI.

c) Evolución tras el alta de la UVI.

c1) Se recogió la duración en días del ingreso en la planta, así como la fecha de alta hospitalaria y el desenlace (muerte vs. alta definitiva). Con ello definimos mortalidad por episodio.

c2) En los pacientes que fueron dados de alta del hospital se recogió la supervivencia ulterior. Para ello se utilizó la base de datos del hospital, la de la consulta específica de pacientes VIH y en aquellos que no obtuvimos datos de por estos métodos se telefoneo a los números que constaban en nuestro archivo para conocer la situación del enfermo. Se consideró seguimiento perdido cuando fracasaron los 3 métodos. El seguimiento tras el alta se cerró el 30-12-2010.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

En las variables cualitativas se midieron frecuencias absolutas y relativas, en las cuantitativas, media, desviación típica y cuartiles en función de la dispersión de la muestra. Se realizaron test estadísticos para contraste de hipótesis según los tipos de variables (t student, U Mann Whitney,  $X^2$  Pearson, Test exacto de Fisher). Para las variables dependientes de tiempo se realizó test de Log Rank. Para el cálculo de OR se realizó regresión logística binaria univariante y multivariante por el método de Wald. Se realizaron análisis de supervivencia de Kaplan Meier. Los intervalos de confianza se calcularon al 95%. Se consideró un nivel de significación del 5%. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0

# RESULTADOS

Entre enero de 1995 y diciembre de 2009 ingresaron 188 pacientes infectados por VIH. Dado que el total de ingresos en el mismo periodo fue de 12.289, esto supone un porcentaje del 1,5%. Más de la mitad de los ingresos, n=109 (58%) procedían directamente de la Urgencia del hospital

La distribución por años, fue la siguiente:

En el año **1995** ingresaron 8 casos/ total ingresos 903 (0,88%); en **1996** 10/774 (1,3%); en **1997** 8/783 (1%); en **1998** 10/781 (1,3%); en **1999** 14/815 (1,7%). En el año **2000** 8/ (1,3%); en **2001**, 10/825 /1,2%); en **2002** 14/815 (1,7 %). en **2003** 11/889 (1,3%), en **2004** 15/875 (1,8%), en **2005**. 18/868 (2%), en **2006** 13/791 (1,6%), en **2007** 18/837 (2%), en **2008** 13/834 (1,6%), en **2009** 17/850 (2%).

En la figura 1 se expresa el número de ingresos a lo largo del periodo de estudio:

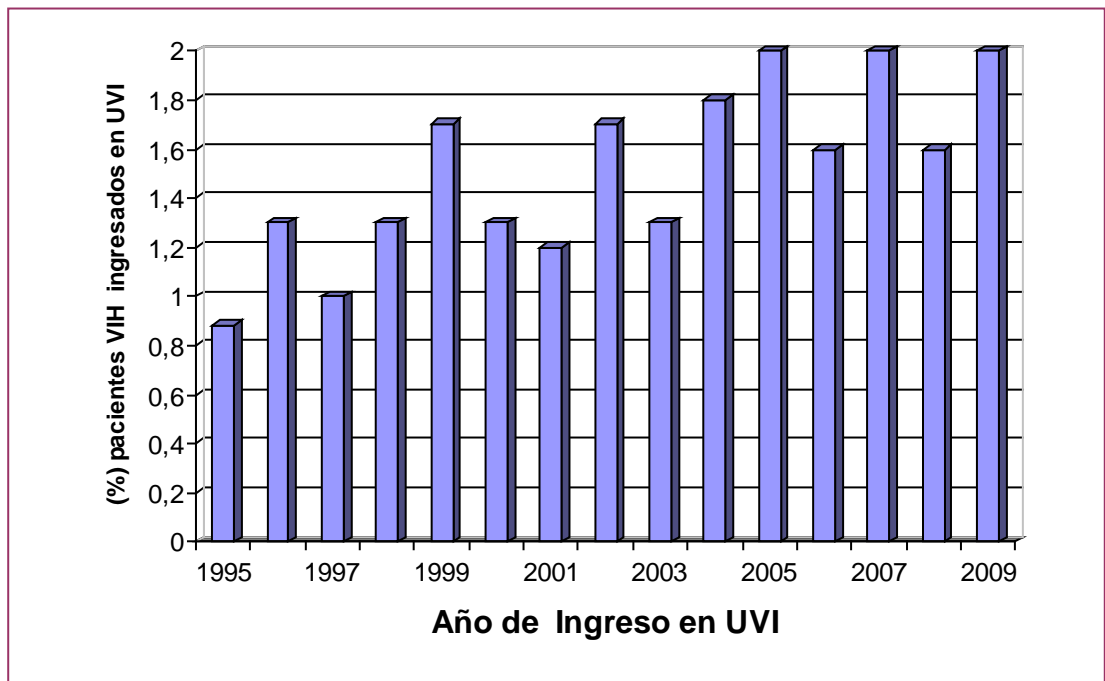


Figura 1. Casos por año.

## 1. Perfil demográfico-epidemiológico.

La edad media de los casos fue de 39 años, con claro predominio masculino (73,4%), y nacionalidad española en un 90,4%. De los 18 pacientes no españoles, 12, fueron sudamericanos. El 60% de los pacientes estaban coinfectados por el virus C de la hepatitis.

En el 16,5% (n=31), se desconocía que el paciente estuviera infectado por el VIH a su ingreso en UVI. Destacamos que 22 de estos 31 (70,9%), correspondió a los pacientes cuya conducta de riesgo era la práctica heterosexual.

Tipo de variable	N=188
<b>Sexo, hombre (%)</b>	138 (73.4)
<b>Edad, media (DS)</b>	39.5 (9.2)
<b>P riesgo, ADVP (%)</b>	127 (67.6)
<b>Coinfección VHC (%)</b>	99 (60.0)
<b>País de origen, España (%)</b>	170 (90.4)
<b>Serología VIH desconocida, Si (%)</b>	31 (16.5)

Tabla I. Características de los pacientes.

En la figura 2 se recoge el reparto de las conductas de riesgo para VIH. En un 67,7% (n=127) fue el UDVP, un 23,9% (n=45) heterosexuales, 6,9% (n=13) homosexuales El número de hemofílicos en nuestra serie fue solo de tres pacientes (1,6%)

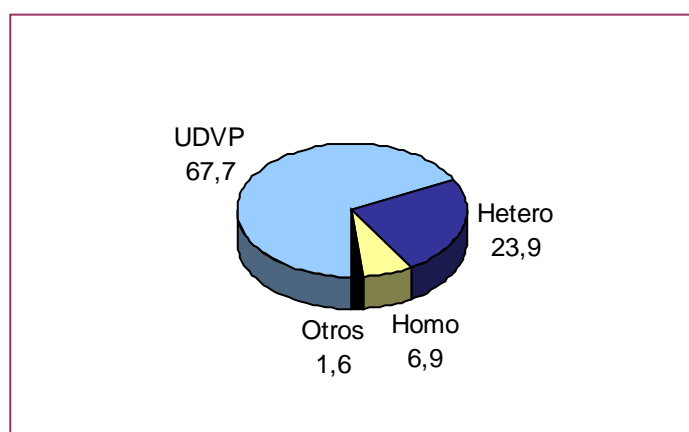
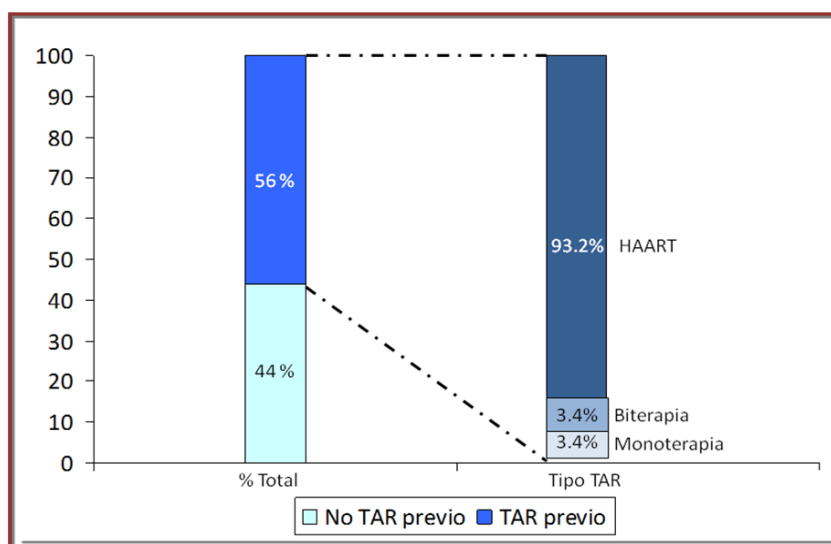


Figura 2. Vías de adquisición VIH.

## **2. Situación Infección VIH y otros datos analíticos.**

En nuestra cohorte, el 53% (n=100) no recibían TAR. Si excluimos a los 31 enfermos que no conocían ser VIH (+), esta cifra baja a un 44% (n=69). De los 88 pacientes tratados, 82 recibían TARGA.

De aquellos que recibían tratamiento, este era eficaz -expresado como carga viral indetectable- en un 87,5% de los casos (n=77). Figura 3.



**Figura 3. Tratamiento.**

La cifra media de CD4 fue de 253 células/mm<sup>3</sup>, con una mediana de 222 células/mm<sup>3</sup>.

El valor medio de la LDH fue 714 unidades/L, con una mediana de 470. En el caso de la albúmina fue de 2,68 gr/L con una mediana de 2,60 y en los linfocitos totales encontramos una media de 1175 células/mm<sup>3</sup>, con mediana de 860.

## **3. Cambios en los tres períodos.**

Si analizamos el número de ingresos en estos tres periodos se distribuyen de la siguiente forma: Periodo I: 50/3982 (1,25% de los ingresos totales fueron VIH). Periodo II: 59/4127 (1,4%) y Periodo III: 79/4180 (1,9%) lo cual supone una tendencia lineal ascendente con diferencias significativas entre el primer y tercer periodo (Tabla II).

Si evaluamos edad, sexo y nacionalidad a lo largo de los tres periodos de estudio, la edad aumentó significativamente entre el primer y segundo periodo y entre el primero y tercero. Persistió el predominio masculino (3/4 son varones siempre), y a partir del año 2000, hubo un aumento en el ingreso de pacientes inmigrantes: de un 4% en el primer periodo a un 12% en el segundo y tercero, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. Desde nuestra perspectiva, no hubo cambio en la



forma de adquisición de la infección por VIH a lo largo del tiempo de ingreso. La prevalencia de coinfección por virus C de la hepatitis tampoco presentó cambios.

Respecto al TAR, aumentó el número de pacientes tratados 56% y 50% en el segundo y tercer periodo versus 32% en el primero, aunque estas diferencias no mostraron significación. Se objetivó mayor eficacia del mismo a lo largo del periodo estudiado: 69% en el primero frente a 92% en el tercero, que resultó estadísticamente significativo

La procedencia de los pacientes sí experimentó cambios. Así, en el primer periodo, un 60% procedían de planta de hospitalización, mientras que en el segundo y tercero solo ingresaron procedentes de planta un 35,6 y un 35,4% respectivamente. Este cambio sí resultó estadísticamente significativo.

En el primer periodo, un 28% de los enfermos desconocían estar infectados por el VIH. Esta cifra bajó significativamente a alrededor de un 12% en los otros dos periodos de estudio (11,9 y 12,7% respectivamente).

	<i>1995-1999</i>	<i>2000-2004</i>	<i>2005-2009</i>	<i>p</i>
<b>Numero pacientes (%)</b>	50 (26.6)	59 (31.4)	74 (42.0)	-
<b>Ingresos UVI (%)*</b>	(1.25)	(1.42)	(1.88)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Edad , media (DS)</b>	35 (9.4)	42 (7.9)	39 (9.3)	<b>0.001</b>
<b>Sexo, varón (%)</b>	37 (74)	41 (69.5)	60 (76)	<b>0.693</b>
<b>Nacionalidad española (%)</b>	48 (96)	51 (86.4)	73 (90)	<b>0.234</b>
<b>HIV desconocido (%)</b>	14 (28)	7 (12)	10 (12.7)	<b>0.037</b>
<b>ADVP (%)</b>	31 (62)	44 (75)	52 (66)	<b>0.125</b>
<b>TAR Previo (%)</b>	16 (32)	33 (56)	39 (50)	<b>0.037</b>
<b>TAR Eficaz (%)</b>	7 (44)	28 (91)	35 (92)	<b>0.002</b>
<b>Procedencia planta</b>	30 (60)	21 (36)	28 (35)	<b>0.011</b>
<b>Coinfección VHC</b>	23 (62)	41 (80)	49 (68)	<b>0.146</b>

\*Entre el primer y tercer periodo. NS: No significativo

**Tabla II. Cambios en los 3 períodos**

En la Tabla III se recogen algunos datos analíticos. Inmunológicamente cabe destacar un claro aumento en la cifra de CD4 a lo largo del tiempo, su diferencia estadísticamente es significativa entre el primer y tercer periodo

Lo inverso ocurrió con la carga viral, que solo fue indetectable en un 9% en el primer periodo, mientras que en el segundo y tercero lo fue en un 53%, lo cual también fue estadísticamente significativo

Los valores de albúmina, LDH y linfocitos totales no presentaron cambios estadísticamente significativos entre los tres periodos estudiados.

	1995-1999	2000-2004	2005-2009	p
Numero pacientes (%)	50 (26.6)	59 (31.4)	74 (42.0)	-
CD4/mm3**	70 (17-300)	232 (40-400)	283 (97-500)	<b>0.004</b>
Carga Viral indetectable*n/%	3 (27)	26 (81)	33 (84)	<b>&lt;0.001</b>
LDH u/L**	629 (352-1260)	521 (319-730)	393 (280-625)	<b>0.700</b>
Albúmina gr/L**	2.7 (2.3-3.3)	2.5 (1.9-3.2)	2.5 (2.1-3.2)	<b>0.643</b>
Linfocitos totales/mm3**	640 (310-1230)	980 (532-1768)	910 (422-1552)	<b>0.077</b>

\*De los pacientes que recibían TARGA

\*\*Expresado como mediana (P25-P75)

Tabla III.

#### 4. Enfermedad actual.

El valor medio del APACHE II fue de 17,6 (IC 95% 16,3-18,9).

##### 4.1) Síndromes que motivaron ingreso y diagnósticos finales.

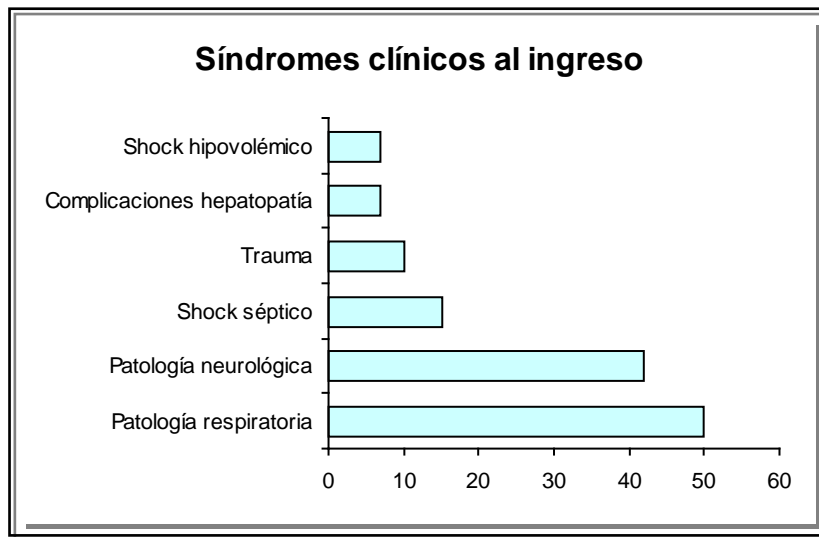
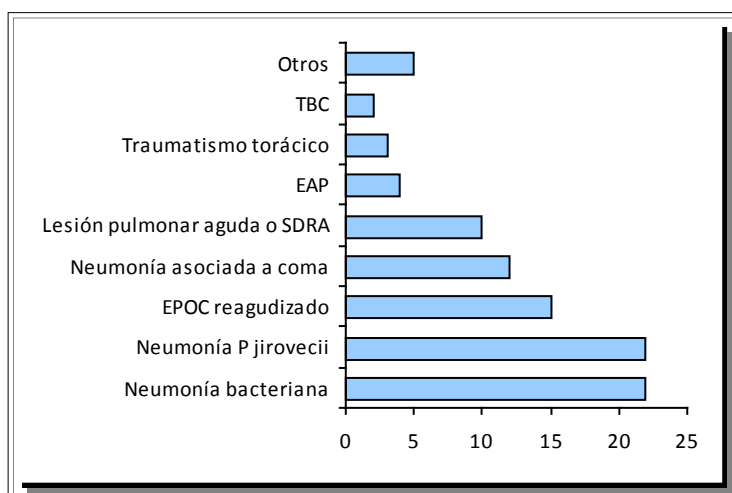


Figura 4. Síndromes motivo ingreso en UVI.

##### 4.1.1) Insuficiencia respiratoria.

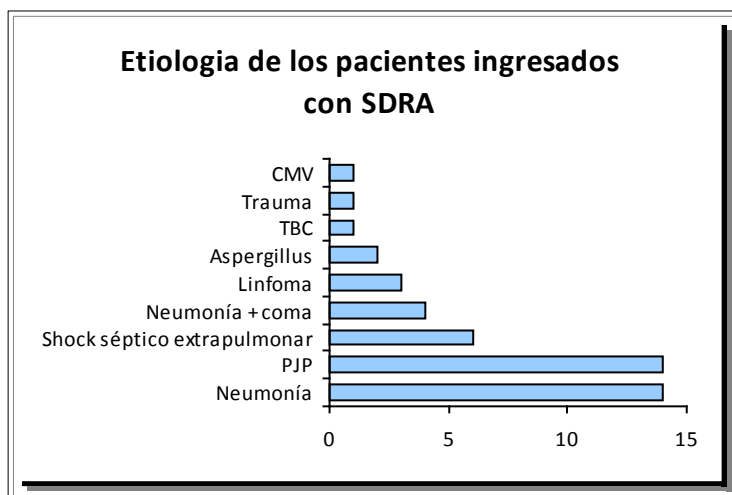
El síndrome más frecuente que causó el ingreso fue la insuficiencia respiratoria aguda, en un 50,5% (n=95). De estos 95 pacientes, un 48,4% (n= 46), cumplían además criterios de SDRA al ingreso.

Hablando ya de entidades, las más frecuentes fueron: neumonía bacteriana (n=22); y la neumonía por PJP (n= 22); EPOC reagudizado (n=15); neumonías bacteriana asociadas a coma (n=12); Lesión pulmonar aguda y/o SDRA de foco séptico extra pulmonar (n=10), traumatismo torácico (n=3), Edema Agudo de Pulmón (n=4), Tuberculosis pulmonar (n=2) y finalmente una miscelánea (n=5) con 2 casos de Gripe A otros 2 de infección por CMV y uno aspergilosis pulmonar)



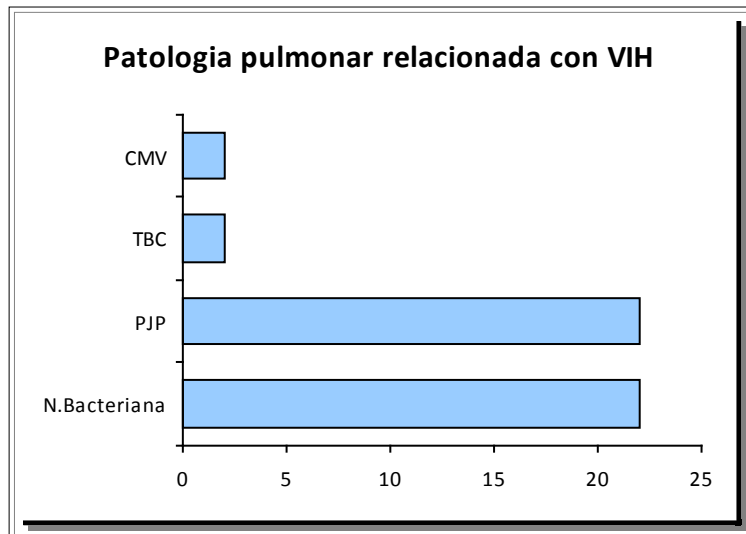
**Figura 5. Patología respiratoria**

Entre los pacientes que cumplían criterios de SDRA, las etiologías más frecuentes fueron: Neumonía bacteriana n=14 (30,4%), y la neumonía por PCJ con otros 14 pacientes (30,4%). El resto se recogen en la Figura 6. Destacar que en 1 caso fue debido a TBC pulmonar.



**Figura 6. Etiología de los casos de SDRA**

Analizando la patología respiratoria desde la perspectiva de relacionado/no relacionado con la infección VIH, tal como se refirió en Métodos, encontramos que en 48 pacientes (50,5%), la enfermedad subyacente estaba relacionada con la infección VIH. Figura 7.

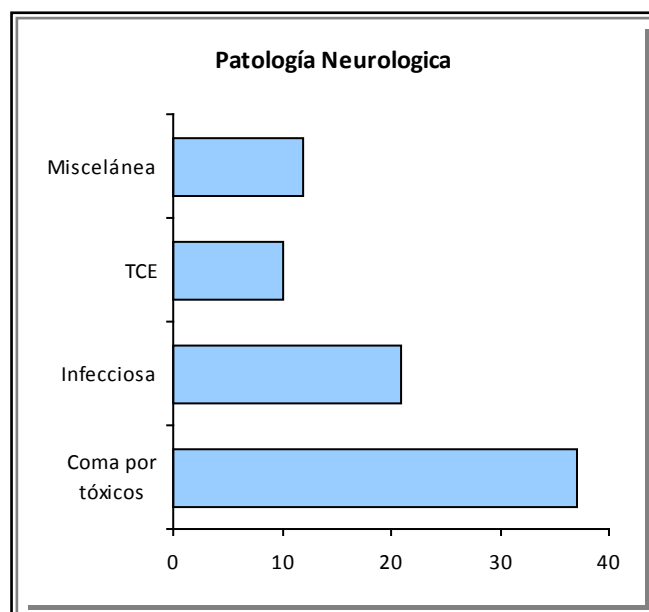


**Fig. 7. Descripción de las entidades.**

#### **4.1.2) Patología neurológica.**

La segunda causa de ingreso, fue la patología neurológica, con un 42% (n=80). Hay que destacar que en un 48,7% (n=37) esta patología fue coma por tóxicos, drogas de abuso o psicótrpos.

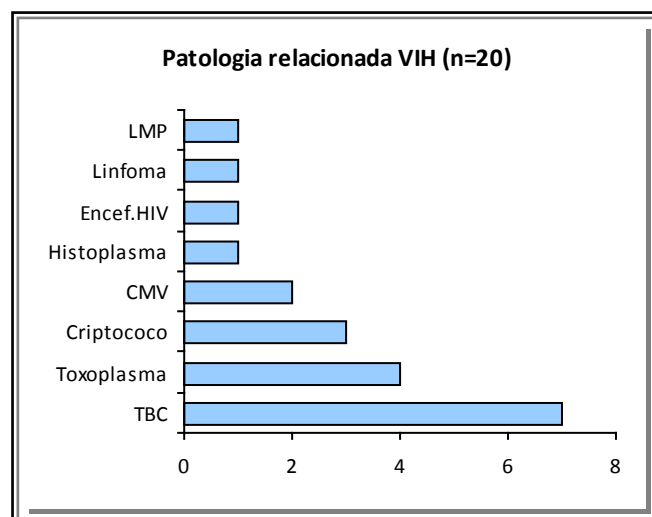
El resto de la patología neurológica: n=43, se distribuyó en: Infecciosa: n=21 (TBC: 7, Toxoplasmosis: 4, Criptococosis: 3, Encefalitis por CMV: 2 Meningitis bacteriana: 2, Encefalopatía HIV: 1, LMP: 1 e Histoplasmosis: 1); TCE: n= 10 casos. Miscelánea n=12 (status comicial: 5, Encefalopatía hepática: 3, HSA: 2, hidrocefalia: 1, Linfoma no Hodgkin: 1).



**Figura 8. Distribución de la Patología Neurológica**

El GCS medio fue de 9,7 IC 95% (8,6-10,6). El 37% de los pacientes presentaron un GCS  $\leq$  8.

Si lo analizamos desde el otro punto de vista, es decir si cumplían la definición de relación con la infección VIH el 25% (n= 20) de las enfermedades neurológicas lo fueron. Destacamos la Tuberculosis y la Toxoplasmosis. En la figura 9 se detallan las entidades.



**Figura 9. Detalle de la Patología Neurológica relacionada con la Infección VIH**

#### **4.1.3) Otros síndromes de ingreso.**

La tercera causa, aunque bastante por debajo de las anteriores, fue el shock séptico en un 15,4% (n=29).

En cuarto lugar estuvo el trauma grave con un 10,6% (n=20), seguido de complicaciones de hepatopatía crónica y shock hipovolémico, ambos con un 7% (n=13).

En nuestra serie los pacientes con patología cardiológica, supuso un porcentaje muy bajo.

#### **4.1.4) Diagnósticos finales.**

Los diagnósticos finales agrupados en categorías aparecen en la Tabla 4. Como entidad nosológica, la patología más frecuente fue el coma por tóxicos (n=37), seguido por la neumonía bacteriana y la neumonía por PCJ, ambas con 22 pacientes. El 9,6% fueron traumatizados graves, un 8% reagudizaciones de EPOC, un 6% otras infecciones bacterianas graves (n=11) (4 peritonitis bacterianas, 2 infección de partes blandas, 2 salmonelosis y 3 bacteriemias sin foco evidente).

<b>Diagnósticos clínicos finales</b>	<b>N=188 (%)</b>
<b>Coma tóxico</b>	37 (19.7)
<b>Neumonía Bacteriana</b>	22 (11.7)
<b>Neumonía por PCJ</b>	22 (11.7)
<b>Trauma</b>	18 (9.6)
<b>Otros relacionados con VIH *</b>	17 (9)
<b>EPOC</b>	15 (8.0)
<b>Shock séptico</b>	11 (5.9)
<b>Postoperatorio</b>	10 (5.3)
<b>Tuberculosis</b>	9 (4.8)
<b>Cirrosis</b>	8 (4.3)
<b>Miscelánea</b>	8 (4.3)
<b>Neurológicos (otros)</b>	7 (3.7)
<b>Linfoma</b>	6 (3.2)
<b>Meningitis aguda</b>	2 (1.1)

\*Véase definición en Pacientes y Métodos

**Tabla4. Diagnósticos finales**

#### **4.2) Relación con la infección por VIH.**

Analizándolo ahora globalmente el 40,4% de nuestros pacientes ingresó por patología relacionada con infección HIV (n=76). Las infecciones, especialmente las pulmonares, fueron las más frecuentes. Véase Tabla 5

<b>Diagnósticos relacionados con VIH</b>	<b>N=76 (%)</b>
<b>Neumonía Bacteriana</b>	22 (28.9)
<b>Neumonía por PJP</b>	22 (28.9)
<b>TBC</b>	9 (11.8)
<b>Linfoma no Hodgkin</b>	6 (7.9)
<b>Toxoplasmosis</b>	4 (5.2)
<b>Infección por CMV</b>	4 (5.2)
<b>Criptococosis</b>	3 (3.9)
<b>Sepsis por salmonella</b>	2 (2.6)
<b>Encefalitis por VIH</b>	1 (1.3)
<b>Histoplasmosis</b>	1 (1.3)
<b>LMP</b>	1 (1.3)
<b>Cuadro de toxicidad por TAR</b>	1 (1.3)

**Tabla 5 Enumeración de procesos relacionados con la infección VIH.**

Si dividimos los pacientes de la cohorte en función de ser conocida o no la infección VIH los porcentajes cambian notablemente. Es destacable que de aquellos pacientes que desconocían estar infectados el 93,5% ingresaron por patología relacionada. Por el contrario los que si se conocían infectados por el VIH, la patología

que motivo en ingreso en UVI no estaba relacionado con el VIH en el 70%. La diferencia fue estadísticamente muy significativa. ( $p < 0,0001$ ).

## **5. Cambios temporales en las patologías.**

La insuficiencia respiratoria fue la primera causa de ingreso en todos los periodos, seguido por la patología neurológica que se mantiene en segundo lugar en los tres periodos del estudio, y en todos ellos el coma por sobredosis continúa siendo la más frecuente.

El shock séptico, como causa de ingreso, presentó un claro aumento en su frecuencia. Así, pasó de un 4% en el primer periodo a un 12 y 25% en el segundo y tercero, y esta diferencia, resultó estadísticamente significativa para ambos periodos respecto al primero con una  $p < 0,02$  y  $0,01$  respectivamente.

No hubo diferencias en el ingreso de traumatizados graves, patología hepática, o shock hipovolémico, en los tres periodos de estudio.

Los diagnósticos finales en los tres periodos aparecen en la tabla 6.

El coma por sobredosis fue muy prevalente en los tres periodos de estudio.

Dentro de la patología infecciosa pulmonar, asistimos a un moderado aumento en la neumonía bacteriana: 10%, 12% y 13%, sin significación estadística. Por el contrario, el descenso en la incidencia de neumonía por PJP: 22%, 14% y 4% sí fue significativo. El diagnóstico de TBC no experimentó cambios

Hubo asimismo un claro aumento del número de ingresos por shock séptico, en el tercer periodo respecto a los dos previos: 4% vs 10%,

La patología relacionada con VIH disminuyó a lo largo de los tres periodos analizados, pasando de un 48% en el primero a un 34,2% en el último, si bien no resultó estadísticamente significativo.

	<i>1995-1999</i>	<i>2000-2004</i>	<i>2005-2009</i>	<i>p</i>
<b>Numero pacientes (n/%)</b>	50 (26.6)	59 (31.4)	74 (42.0)	-
<b>Insuficiencia Respiratoria</b>	23 (46)	33 (56)	39 (49)	<b>0.565</b>
<b>SDRA</b>	15 (30)	12 (20)	19 (24)	<b>0.502</b>
<b>Shock séptico</b>	2 (4)	7 (12)	20 (25)	<b>0.003</b>
<b>Patología neurológica</b>	21 (40)	25 (42)	33 (42)	<b>0.823</b>
<b>Hepatopatía</b>	2 (4)	6 (10)	5 (6)	<b>0.433</b>
<b>Politraumatismo</b>	4 (8)	4 (7)	12 (15)	<b>0.222</b>
<b>Neumonía bacteriana</b>	5 (10)	7 (12)	10 (13)	<b>0.283</b>
<b>Coma sobredosis</b>	8 (16)	11 (18)	18 (23)	<b>0.123</b>
<b>Patología relacionada</b>	24 (48)	25 (42)	27 (34)	<b>0.277</b>
<b>TBC</b>	2 (4)	2 (3)	5 (6)	<b>0.295</b>
<b>Linfoma</b>	0	3 (5)	3(4)	<b>0.173</b>
<b>SIDA otros</b>	5 (10)	4(7)	4(5)	<b>0.152</b>
<b>Neumonía PJP</b>	11 (22)	8 (14)	3 (4)	<b>0.002</b>

Tabla 6.

## 6. Ventilación Mecánica.

De los 188 pacientes, 132, es decir un 70,2% precisó Ventilación Mecánica. Figura 10. La media de duración de la misma fue de 8,8 días. De estos pacientes ventilados, el 56,8% (n=75), recibió ventilación protectora, con bajo volumen tidal, según protocolo ADRS net.

Un total de 9 pacientes (5,3%) desarrolló barotrauma. De estos nueve, siete no habían sido ventilados con modalidad protectora. Las patología subyacente en los que desarrollaron esta complicación, fue infecciosa respiratoria en todos los casos (cuatro neumonías por PCJ, 4 neumonías bacterianas y una TBC pulmonar).

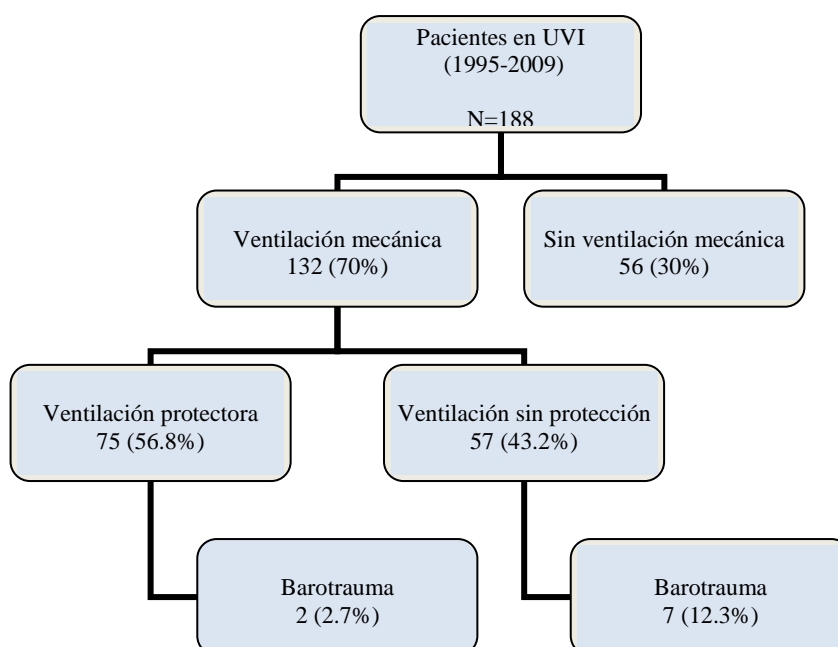


Figura 10. Ventilación Mecánica y complicaciones

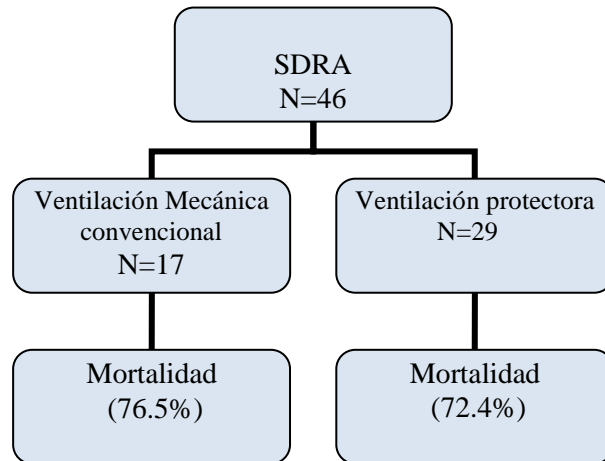
## SDRA Y VENTILACIÓN PROTECTORA.

Uno de los objetivos secundarios del trabajo, fue valorar la incidencia sobre la mortalidad de la ventilación mecánica protectora en aquellos pacientes que presentaron SDRA.

Un total de 46 enfermos cumplían criterios de SDRA al ingreso. De ellos 17 (34%) no fueron ventilados con modalidad protectora, y 29 (63%) si lo fueron.

Un 76,5% de los pacientes ventilados sin modalidad protectora fallecieron, frente a un 72,4% de los que si habían sido ventilados con protocolo protector. La diferencia entre ambos grupos, no fue estadísticamente significativa





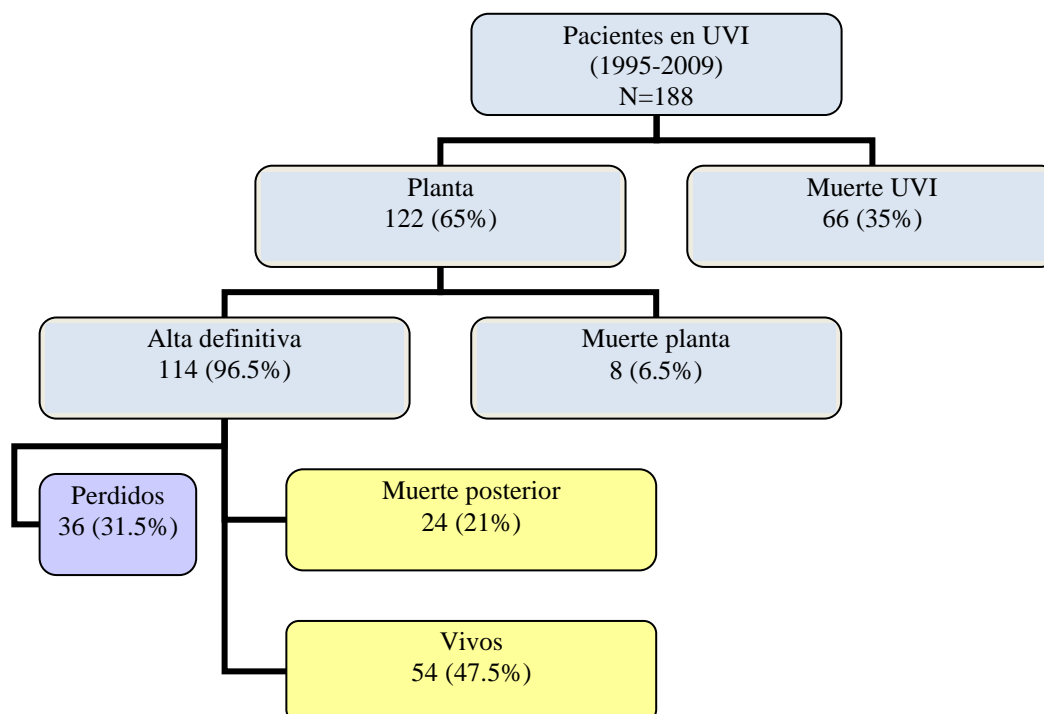
## **7. Estancia en UVI: Complicaciones y mortalidad.**

Durante su estancia en la UVI, un 38% (n=72) de los enfermos desarrolló shock séptico y un 32% (n=61) FMO. La estancia media en la UVI fue de 8,7 días (IC 95% 6,7-10,7).

Tras el alta, su estancia media en planta de hospitalización fue de 8,8 (IC95% 4,7-12,9).

La causa más frecuente de muerte fue el desarrollo de shock séptico y FMO en 42 casos de los 66 (63,6%). Destacar que 9 pacientes fallecieron por muerte encefálica

La mortalidad durante su estancia en UVI fue 35,1% (n=66).



**Figura 11. Mortalidad en UVI, por episodio y tras alta hospitalaria**

## **8. Cambios en gravedad complicaciones y mortalidad.**

Respecto al APACHE II, la media en el primer periodo fue de 15,40, en el segundo de 18,64 y en el tercero 18,14. Es decir aparentemente fueron pacientes mas graves en los periodos 2º y 3º. No obstante tras test de ANOVA, estos cambios no resultaron estadísticamente significativos.

La estancia media en UVI fue similar en los tres periodos, y también la estancia media en la planta tras el alta de la Unidad.

La mortalidad en la UVI disminuyó en los periodos segundo y tercero respecto al primero: 44% en el periodo 1995-2000 versus 30,5 y 32,9% en los dos siguientes. Sin embargo esta diferencia, no resulto estadísticamente significativa.

Si analizamos la mortalidad por episodio, también hubo diferencias entre el primer periodo y los dos siguientes: 46% en el primero, contra 35,6% y 38%. Tampoco resulto significativo

	<i>1995-1999</i>	<i>2000-2004</i>	<i>2005-2009</i>	<i>p</i>
<b>Numero pacientes (%)</b>	50 (26.6)	59 (31.4)	74 (42.0)	-
<b>APACHE II, media (DS)</b>	15.4 (8.0)	18.6 (9.2)	18.1 (9.4)	<b>0.135</b>
<b>Días en UVI, media (DS)</b>	9.4 (14.1)	8.6 (12.8)	8.3 (14.8)	<b>0.912</b>
<b>Mortalidad UVI (%)</b>	22 (44)	18 (30,5)	26 (33)	<b>0.294</b>
<b>Mortalidad episodio (%)</b>	23 (46)	21 (35,6)	30 (38)	<b>0.512</b>

**Tabla VII.**

El porcentaje de enfermos que precisaron Ventilación Mecánica disminuyó a partir del año 2000. Tabla VIII.

Su frecuencia fue de 86% en el periodo 1995-2000 y de 67,8% y 62% en los siguientes periodos estudiados

El número de pacientes que cumplían criterios de SDRA a su ingreso fue similar en los tres periodos. A partir del año 2000, todos ellos fueron ventilados con modalidad protectora con bajos Vtidal, según protocolo ADRS net. Ello justifica el alto grado de significación estadística en el estudio comparativo

Siete de los nueve episodios de neumotórax durante V.Mecánica, se produjeron entre 1995-2000, y ninguno de estos pacientes estaba con modalidad protectora, lo cual supuso una marcada diferencia.

Los días de duración de la V.Mecánica fueron comparables en los tres periodos.

Respecto a la evolución de los enfermos, el desarrollo de shock y FMO, tampoco se encontraron diferencias a lo largo del tiempo.

	<i>1995-1999</i>	<i>2000-2004</i>	<i>2005-2009</i>	<i>p</i>
<b>Numero pacientes (%)</b>	50 (26.6)	59 (31.4)	74 (42.0)	-
<b>Ventilación .Mecánica (%)</b>	43 (86)	40 (68)	49 (62)	<b>0.013</b>
<b>ADRS-net (%)</b>	1 (2)	29 (72)	45 (92)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Días VM, media (DS)</b>	8.2 (10.8)	8.8 (12.9)	9.3 (16.1)	<b>0.934</b>
<b>Barotrauma</b>	7 (16)	1 (2.5)	1 (2)	<b>0.002</b>
<b>Desarrollo shock (%)</b>	21 (42)	20 (34)	31 (39)	<b>0.669</b>
<b>Desarrollo FMO (%)</b>	16 (32)	18 (30)	27 (34)	<b>0.899</b>

**Tabla VIII.**

## **MORTALIDAD EN LA UVI: ANÁLISIS UNIVARIANTE**

Se relacionaron todas las variables de cada caso con el desenlace final para de mortalidad o no en la UVI.

### **Características del paciente y estado respecto a la Infección VIH.**

Las siguientes variables (Tabla IX) no mostraron impacto en la mortalidad: Edad, género, nacionalidad, TAR previo o no, así como eficacia del mismo ni la coinfección VHC .La variable VIH conocido/no conocido, tampoco tuvo significación, aunque la p se aproxima (0,09)

Por el contrario, las variables que si repercutieron en la mortalidad, fueron las cuatro siguientes:

- ADVP como factor de riesgo para adquirir la infección por VIH, frente a las prácticas sexuales de riesgo, resulto ser un factor protector, disminuyendo la mortalidad casi a la mitad.

- El que los enfermos procedieran de planta de hospitalización frente a que su procedencia fuera la urgencia (demora de tratamiento), supuso un incremento de riesgo de muerte de tres veces superior.

- La patología relacionada con la infección VIH conlleva un peor pronóstico, incrementando el riesgo de mortalidad en casi cinco veces, frente a la enfermedad no relacionada.

- La inmunosupresión grave, expresada como valores de linfocitos CD4  $\leq$  50 células/mm<sup>3</sup> supuso un riesgo de muerte casi cinco veces superior. Por el contrario los valores absolutos de linfocitos CD4 y de linfocitos totales carecieron de significación.

	<i>Muerto</i>	<i>Vivo</i>	<i>OR,( IC95%)</i>	<i>p</i>
<b>Ingresos UVI (%)*</b>	66 (35)	122 (65)	-	-
<b>Edad , media (DS)</b>	39(7.8)	40 (9.8)	0.988 (0.955-1.021)	<b>0.395</b>
<b>Sexo, varón (%)</b>	49 (74)	89 (73)	1.069 (0.541-2.112)	<b>0.848</b>
<b>Nacionalidad española (%)</b>	57 (86)	113 (93)	0.522 (0.189-1.340)	<b>0.164</b>
<b>HIV desconocido (%)</b>	15 (23)	16 (13)	1.949 (0.893-4.255)	<b>0.090</b>
<b>ADVP (%)</b>	37 (59)	90 (74)	0.506 (0.266-0.963)	<b>0.037</b>
<b>TAR Previo (%)</b>	25 (38)	63 (52)	0.571 (0.309-1.052)	<b>0.071</b>
<b>TAR Eficaz (%)</b>	20 (80)	57 (91)	0.421 (0.115-1.531)	<b>0.180</b>
<b>Procedencia planta</b>	40 (61)	39 (32)	3.274 (1.755-6.107)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Coinfección VHC</b>	35 (67)	78 (72)	0.791 (0.387-1.620)	<b>0.523</b>
<b>Linfocitos CD4 ≤ 50/mm<sup>3</sup></b>	29 (51)	19 (19)	4.470 (2.175-9.185)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Patología relacionada con VIH</b>	42 (64)	34 (28)	4.524 (2.392-8.547)	<b>&lt;0.001</b>

Tabla IX. Análisis univariante. Características del paciente.

### Síndrome y enfermedad que motivaron el ingreso.

Un APACHE II > 17, supuso un aumento de mortalidad seis veces superior. Valorando el APACHE II desde otro punto de vista, por cada incremento de un punto de este *score* aumento ligeramente la posibilidad de muerte.

La insuficiencia respiratoria como causa de ingreso supuso una mortalidad más de dos veces superior. Cuando estos pacientes cumplían criterios de SDRA al ingreso el riesgo de muerte aumentaba cinco veces más.

La patología neurológica como causa de ingreso resultó también significativa para la mortalidad, aumentándola en dos veces y media. Sin embargo la presencia o no de coma (GCS ≤ 8) no repercutió en la mortalidad.

Cuando el motivo de ingreso fue shock séptico, la posibilidad de fallecer aumento cinco veces. La hepatopatía crónica complicada también impactó muy negativamente.

El ingreso por shock hipovolémico, no se relacionó con un aumento en la mortalidad.

Respecto a los diagnósticos finales, el ingresar por neumonía bacteriana aumenta la mortalidad en casi cinco veces. Sin embargo, otras patologías como neumonía por PCJ, TBC, otras infecciones oportunistas, o infecciones graves de foco extrapulmonar no repercutieron en la mortalidad.

	<i>Muerto</i>	<i>Vivo</i>	<i>OR,( IC95%)</i>	<i>p</i>
<b>Ingresos UVI (%)*</b>	66 (35)	122 (65)	-	-
<b>APACHE II &gt;17</b>	87(71)	18(27)	6,63 (3,40-12,9)	<b>&lt;0.001</b>
<b>APACHE II, media (DS)</b>	23.9 (8.5)	14.1 (7.3)	1.164 (1.109-1.221)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Insuficiencia Respiratoria</b>	43 (65)	52 (43)	2.518 (1.353-4.672)	<b>0.003</b>
<b>SDRA</b>	34 (51)	12 (10)	9.708 (4.524-20.883)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Patología neurológica</b>	19 (29)	61 (50)	2.474 (1.304-4.692)	<b>0.005</b>
<b>GCS ≤8</b>	12 (63)	30 (51)	1.657 (0.573-4.796)	<b>0.349</b>
<b>Patología hepática</b>	9 (14)	4 (3)	4.651 (1.375-15.873)	<b>0.008</b>
<b>Politraumatismo</b>	4 (6)	16 (13)	0.427 (0.136-1.335)	<b>0.134</b>
<b>Shock séptico</b>	20 (30)	9 (7)	5.464 (2.314-12.820)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Shock hipovolémico</b>	6 (9)	7 (6)	1.642 (0.528-5.102)	<b>0.387</b>
<b>Neumonía bacteriana n/%</b>	15 (23)	7 (6)	4.830 (1.858-12.500)	<b>0.001</b>
<b>Neumonía PJP n/%</b>	10 (15)	12 (10)	1.636 (0.666-4.016)	<b>0.279</b>

**Tabla X. Análisis univariante. Gravedad y patologías.**

### Otras variables.

La duración del ingreso no influyó en la mortalidad pero cuando lo analizamos usando el punto de corte de estancia en UVI  $\geq 10$  días, la mortalidad se triplicó.

La necesidad de Ventilación Mecánica supuso un factor muy significativo respecto al riesgo de muerte, Lo mismo ocurrió con el desarrollo de shock y FMO durante el ingreso en la UVI

Respecto a los datos analíticos, un valor de albúmina  $<2,6$  conlleva y una cifra de LDH  $> 537$  tuvo incrementaron la mortalidad.

	<i>Muerto</i>	<i>Vivo</i>	<i>OR,( IC95%)</i>	<i>p</i>
<b>Ingresos UVI (%)*</b>	66 (35)	122 (65)	-	-
<b>Ventilación mecánica</b>	65 (99)	67 (55)	52.6 (7.194-333.33)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Desarrollo de shock</b>	57 (87)	15 (12)	45.4 (18.518-111.11)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Desarrollo FMO</b>	54 (82)	7 (6)	71.4 (27.777-200.00)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Albúmina <math>\leq 2,6</math></b>	44 (76)	44 (39)	4.8 (2.386-9.889)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LDH <math>&gt; 537</math></b>	37 (62)	38 (34)	3.1 (1.633-6.024)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Días en UVI, media (DS)</b>	10.8 (12.3)	7.5 (14.7)	1.01 (0.995-1.038)	<b>0.127</b>
<b>Días en UVI <math>\geq 10</math></b>	25 (38)	18(15)	3.52 (1.739-7.142)	<b>&lt;0.001</b>

**Tabla X. Análisis univariante. Otros datos.**

## MORTALIDAD EN UVI: ANALISIS MULTIVARIANTE

Buscando la mayor aplicación clínica práctica se han realizado dos análisis multivalentes distintos.

En el primero se analizaron las variables que el intensivista podía, razonablemente, disponer en las primeras 24 horas del ingreso.

En el segundo, las variables evolutivas, o de aquellos parámetros que se conocían posteriormente.

En la tabla XI, analizan los datos precoces y su impacto. Resultaron factores independientes asociados con mortalidad: APACHE II > 17, ingreso procedente de planta, necesidad de V. Mecánica, y que el paciente cumpliera criterios de SDRA al ingreso.

El resto de los parámetros, no fueron significativos, aunque la vía de adquisición de la infección a través de conductas sexuales de riesgo (homosexuales o heterosexuales), casi llega a la significación.

	<i>OR, ( IC95%)</i>	<i>p</i>
<b>APACHE II &gt; 17</b>	7.60 (2.69-21.43)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Procedencia urgencia</b>	0.21 (0,06-0.65)	<b>0.007</b>
<b>Shock séptico</b>	2.79 (0.65-11.95)	<b>0.167</b>
<b>Insuficiencia Respiratoria</b>	0,57 (0,18-1,80)	<b>0,337</b>
<b>Ventilación mecánica</b>	49,87 (5,42-458,73)	<b>0,001</b>
<b>Riesgo sexual</b>	2,43 (0,87-6,81)	<b>0,091</b>
<b>Patología neurológica</b>	0,69 ( 0,24-2,02)	<b>0,503</b>
<b>SDRA</b>	4,45 ( 1,24-16,01)	<b>0,022</b>

**Tabla XI. Variables de las primeras 24 horas.**

En la tabla XII, se recoge el impacto en la mortalidad de los datos evolutivos o los parámetros de los que el clínico, razonablemente, no podía disponer precozmente al ingreso.

Dos factores se mostraron independientes en el incremento de mortalidad. El desarrollo de Fracaso Multiorgánico, en nuestra serie es realmente ominoso. La inmunosupresión grave, reflejada por una cifra de linfocitos CD4 < 50 células/mm<sup>3</sup>, también tuvo un impacto muy negativo.

	<i>OR,( IC95%)</i>	<i>p</i>
<b>Enfermedad relacionada</b>	0,66 (0,102-4,361)	<b>0,672</b>
<b>Neumonía bacteriana</b>	0,196 (0,025-1,565)	<b>0,124</b>
<b>Desarrollo FMO</b>	205,45 (11,192-3771,58)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Desarrollo shock</b>	5,414 ( 0,599-48,95)	<b>0,133</b>
<b>Días estancia ≥ 10</b>	0,369 ( 0,082- 1,666)	<b>0,195</b>
<b>LDH &gt; 537</b>	1,280 (0,294-5,581)	<b>0,742</b>
<b>Albúmina ≤ 2,6</b>	0,288 ( 0,067-1,230)	<b>0,093</b>
<b>CD4 ≤ 50 cel/mm3</b>	38,871 (3,173-476,138)	<b>0,004</b>

**Tabla XII. Variables evolutivas.**

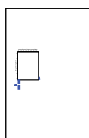
## **MORTALIDAD POR EPISODIO.**

Tras ser dados de alta de la UVI, 8 pacientes más fallecieron en planta, lo que eleva la mortalidad por episodio al 39,3%. Dada lo heterogéneo de las causas de muerte, que incluyó un suicidio, no lo hemos analizado.

## **SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO.**

De los 188 pacientes iniciales, 114 sobrevivieron al episodio y recibieron el alta hospitalaria. Se realizó el seguimiento para conocer su evolución ulterior: supervivencia/ muerte. Este dato no se pudo obtener en 36 pacientes, se han considerado, pues perdidos. La cohorte estudiada evolutivamente consta de 78 enfermos, de los cuales 26 (33%) habían ingresado por enfermedad relacionada y 52 (66%) por enfermedad no relacionada con VIH.

La media de supervivencia de estos 78 casos fue de 10,15 años (IC 95% 8,6-11,6)



Si analizamos esta variable separando los pacientes en función de que el proceso por el que ingresaron estuviera o no relacionado con la infección VIH, encontramos que la media de supervivencia fue de 10,44 años (IC 95% 8,7-12,1) para los pacientes con patología no relacionada con el VIH y de 8,96 años (IC 95% 6,6-11,3) para aquellos que ingresaron por patología relacionada. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.





# DISCUSIÓN

---

El número de ingresos de pacientes VIH en la UVI aumentó de forma incuestionable a lo largo del tiempo de estudio. Este hallazgo es concordante con lo encontrado en otras series de hospitales de países industrializados (146, 27, 147, 115), aunque no en todas (117).

El aumento en el número de ingresos se puede justificar por dos hechos. El primero y, en nuestra opinión fundamental, radica en el cambio de mentalidad del personal sanitario que atiende a estos pacientes, y en los médicos intensivistas en concreto: la infección por el VIH ha pasado de ser un evento incurable a transformarse en una enfermedad crónica, y controlable con el uso del TAR (148) y los intensivistas son conscientes de ello (149). Por otro lado la prevalencia de la infección ha aumentado en nuestro medio. (150). Aunque, en países con acceso al TAR (como el nuestro) el número de nuevos infectados ha caído, el sustancial descenso en la mortalidad de estos pacientes, también recogido en nuestra área tiene mayor peso (151). Este aumento de la prevalencia sin duda influye en el aumento de la demanda de ingresos. Ello explica por que en algunas series se recoge un aumento de la patología esperable en pacientes más añosos (152)

Respecto al perfil de pacientes ingresados, tres cuartas partes de nuestra cohorte son varones y este predominio masculino no se ha modificado a lo largo de los tres periodos de estudio. En las diferentes series publicadas, el predominio de varones ingresados es evidente, oscila entre el 91% en la serie de Nickas (21) y el 57% de la serie de Affesa (116). La edad media fue de 39 años, similar también a la de los pacientes descritos en las series europeas y estadounidenses.

La vía de adquisición mayoritaria de la infección en nuestra cohorte fue la ADVP. La proporción es muy similar a la publicada por hospitales de Nueva York y Washington, pero diferente al la recogida en la costa oeste de EE.UU. -donde hay un claro predominio de homosexuales- o de algunas series francesas y brasileñas, en las que predominan pacientes heterosexuales. Destacamos este aspecto pues, a la hora de comparar series, la vía de adquisición de la infección es un dato importante a tener en cuenta ya que puede condicionar notablemente la patología que supuso el ingreso en UVI.

No se han reflejado, consecuentemente, en nuestra cohorte los cambios epidemiológicos globales que ha experimentado la enfermedad en España en los últimos años: incremento de mujeres, aumento del grupo de transmisión heterosexual e impacto creciente de la inmigración (150). Este último colectivo soporta el peso de la mitad de los nuevos casos (151). El número de inmigrantes en nuestra serie si aumentó a lo largo del tiempo, pero no de forma significativa. Nuestra interpretación es geográfica: el área sanitaria atendida por el HULP está constituida socialmente por una clase media-acomodada, y no es una zona de Madrid de preferente ubicación de inmigrantes.

En casi uno de cada cinco casos, la infección VIH era desconocida al ingreso. Si bien, como ya hemos visto, esta cifra disminuyó significativamente entre el primer

periodo de estudio y los dos siguientes. En las series europeas, este hecho se encuentra en porcentajes bastante mas elevados: en la serie londinense de Dickson este porcentaje fue del 27% (114). En las series francesas osciló entre el 27% (146), 42% (32), y 29,2% (26).) En la única serie española que hemos encontrado, que analiza población HIV en una UVI polivalente, fue del 35% (147). En EE.UU. la situación es peor, y en los hospitales de Washington el porcentaje de infectados no conocidos llega a ser del 65%.

Independientemente de las políticas sanitarias de cada área geográfica, la explicación que se nos antoja más plausible de este bajo porcentaje de infecciones no diagnosticadas previamente, es la alta prevalencia de ADVP en nuestra serie, ya que a estos pacientes se les pide casi automáticamente el test serológico VIH, desde cualquiera que sea su nivel de atención sanitaria.

En cualquier caso queda constatado que la UVI es también un sitio adecuado para realizar el cribado sistemático de la Infección VIH, como se recoge en las recomendaciones de cribado universal del año 2006 (153), perfectamente planteables en el contexto de ingreso en un área que atiende a pacientes críticos (154).

En nuestra cohorte, más de la mitad de los pacientes estaban en tratamiento antirretroviral, porcentaje que no cambia durante los tres periodos. Si analizamos la eficacia del TAR (que recordamos fue por el criterio carga viral indetectable), este fue eficaz en una gran mayoría y además la eficacia aumentó significadamente a lo largo de los tres periodos en los que se dividió el estudio

En las series revisadas se refleja casi siempre el hecho de que el paciente tuviera TAR previo a su ingreso en la UVI, pero no definen eficacia del mismo (114, 113,32, 25, 21, 117, 27). Pensamos que es este un dato fundamental, para poder realizar una aproximación clínica adecuada, y sobre todo plantear un tratamiento empírico eficaz. El paciente puede estar en tratamiento, pero la adherencia al mismo puede ser mala, o puede existir resistencia. El hecho no es que esté en TAR, sino que este sea eficaz y consiga una buena recuperación inmune.

El porcentaje de pacientes tratados varia mucho de unas series a otras. En la serie de Palacios solo un 30% recibían TAR previo al ingreso (147), en las series europeas francesas destaca un 49% (en la era TARGA) en la serie de Casalino (32), un 50% en la serie de Vincent (146), y solo un 29% en la de Barbier (26). El porcentaje fue del 37% en la de Dickson de Londres.

En las estadounidenses el porcentaje fue del 33% en la serie de Powell del HGSF (117), frente a un 52% en la serie de Nikas (21) también en la ciudad de San Francisco. Un 52% en la serie de Narasimhan de Nueva York (27).

Comparativamente, nuestra serie tiene un alto porcentaje de pacientes con TAR, y sobre todo una alta tasa de tratamiento eficaz. Ello es, sin duda, reflejo del éxito de la atención sanitaria a los pacientes infectados por VIH en nuestra comunidad.

Otra forma de reflejar esta afirmación es la relativamente elevada cifra media linfocitos CD4. Con ello podemos concluir que el estado inmunológico de nuestros pacientes ha mejorado notablemente a través del tiempo, relacionado sin duda con una mejoría en la atención sanitaria, adecuado tratamiento y adherencia al mismo

**La patología respiratoria**, fue la primera causa de ingreso en nuestra serie, y este hecho se mantuvo constante en los tres periodos de estudio.

Desde el principio de la epidemia, la insuficiencia respiratoria fue la indicación más común de ingreso de pacientes HIV en la UVI. Esta tendencia se mantuvo en la era pre- HAART, y continúa en la actualidad (citas 147, 32, 115, 114, 26, 113, 116, 117, 27, 14, 118, 25). Aunque también se constata que porcentualmente ha disminuido, al compararlo con la fase inicial de la epidemia, y la era post-TARGA. (155).

En nuestra cohorte las etiologías mas frecuentes fueron la neumonía bacteriana y la PJP, seguido de la reagudización de EPOC y la infección bacteriana pulmonar en el contexto de coma secundaria a sobredosis por alcohol u otras drogas de abuso.

Cuando analizamos la etiología a lo largo de los tres periodos de estudio, la incidencia por PJP disminuye notablemente desde un 11% en el primer quinquenio a un 4% en el último. Estos datos son consistentes con los que muestran las diferentes series europeas y norteamericanas.

Asimismo se observa, que aunque la PJP, neumonía bacteriana y Tuberculosis continúan siendo patologías prevalentes, en varias series la neumonía bacteriana ha pasado a ser la primera causa de ingreso, ( 27,115,26,113) disminuyendo notablemente la PJP Este descenso en la incidencia de PJP está relacionada, sin duda, con el aumento de pacientes tratados eficazmente, expresado clínicamente por aumento de los valores de linfocitos CD4 o lo que es lo mismo, con mejor estado inmunológico, lo que condiciona una caída en la prevalencia de esta entidad. La no desaparición de la misma, se justifica por la persistencia, en los países desarrollados, de ese porcentaje de diagnósticos tardíos (156, 157)

La incidencia de la neumonía bacteriana, por contra, ha permanecido estable, o incluso en alguna serie ha aumentado proporcionalmente. La explicación puede residir en que su patogenia es más multifactorial y además de la inmunosupresión otros factores, no mejorables con el TAR, como el tabaquismo o el uso de otras drogas juegan un papel importante (152)

Como se comentó en la metodología, hemos diferenciado un subgrupo dentro de las neumonías bacterianas, que analizamos aparte y no consideramos propiamente asociadas con la infección VIH por reconocer un mecanismo patogénico diferente. . Nos referimos a las infecciones pulmonares en el contexto de coma por intoxicación etílica o por otras drogas de abuso. Su prevalencia es destacada en nuestra serie. Relacionado, sin duda, con la alta tasa de ADVP en nuestra cohorte, y descrito también por otros autores (21, 18,116).

En esta misma línea, han emergido otras patologías no relacionadas con VIH como la reagudización de EPOC, sin duda por el aumento de supervivencia de estos pacientes, que les permite desarrollar patologías crónicas comunes con la población general (149,152)

La **patología neurológica** fue nuestra segunda causa de ingreso, tanto globalmente como a los largo de los tres periodos en los que se dividió nuestro trabajo, al igual que se refleja en muchas de las series consultadas (113, 114, 115, 32, 26, 117, 25).

La entidad mas frecuente, mantenida a lo largo de los tres periodos, fue el coma por abuso de tóxicos o psicótopos, sin duda en relación con la alta prevalencia de ADVP en nuestra serie.

La segunda causa fue la patología infecciosa relacionada con el VIH: TBC, toxoplasma y criptococo. Así, en 1 de cada 4 pacientes ingresados por patología neurológica, esta, estaba relacionada con el VIH, siendo la TBC, la más frecuente, sin duda por la alta prevalencia de la misma en nuestro país. La tercera causa fue una amplia miscelánea de enfermedad neurológica, no relacionada con HIV. La cuarta fue el TCE, dado que se trata de una UVI polivalente que ingresa enfermos neurocríticos y politraumatizados.

En una serie reciente (158), se describe la patología neurológica de los pacientes VIH ingresados en UVI. Su primera causa de ingreso fue la patología de SNC relacionada con HIV, a expensas de eventos infecciosos oportunistas, aunque en esta serie la toxoplasmosis fue la primera causa, mientras en la nuestra fue la TBC.

Respecto a las causas no relacionadas, fueron también muy similares: estatus epiléptico la más frecuente, seguida por meningitis bacteriana, y ACVA, que es superponible a lo encontrado en nuestra serie.

Los autores agrupan el coma inducido por tóxicos, en el apartado de alteraciones toxico metabólicas, que tienen bastante menos peso que en nuestra serie, lo que es consistente con las características epidemiológicas en su cohorte en las que el porcentaje de ADVP no llega al 20%. En esta serie, no se incluyó el TCE.

El tercer síndrome causa de ingreso fue el *shock séptico*, situación idéntica a la que refieren otros trabajos publicados (113, 115, 32, 116) aunque en otras supone ya la segunda causa de ingreso en UVI, tras la patología respiratoria (117, 27).

Para analizar la patología desde una vertiente patogénica, la hemos clasificado en *relacionada con la infección VIH* y la *no relacionada*.

Globalmente el 40,4% de los pacientes ingresaron por enfermedad relacionada con VIH, aunque este porcentaje descendió desde un 48% en el primer periodo al 34% en el tercero. El peso de la patología relacionada se concentra en nuestra serie en el subgrupo de pacientes en los que no se conocía estaban infectados por el VIH. En los cuales este porcentaje sube a más del 90% Por el contra, en el subgrupo que si se conocía, fue solo del 30%.

Este dato, varía bastante en las series revisadas y no consta en otras. En la serie de Palacios (147) fue de un 61%, una de las más altas junto a la británica de Dickson (114) que fue del 67%. En la de Vincent (146) fue del 49,5%. En las series norteamericanas, el porcentaje oscila entre el 21%-37% (117,18 ,14) Las diferencias, sin duda, están en relación con la variabilidad de las políticas de ingreso en UVI de unos centros a otros.

En las series que analizan la evolución temporal de esta variable, el número de pacientes ingresados por patología no relacionada, ha ido claramente en aumento (32, 117,115). Nuestros datos, apoyan esta tendencia.

Desde el punto de vista de su gravedad al ingreso, el APACHE II mostró una media de 17,6. Teniendo en cuenta que eran pacientes jóvenes (no puntuación por edad), sin comorbilidades, y con un porcentaje mínimo de cirugía urgente, indica, que

a su ingreso estaban realmente graves. No hubo cambios significativos en su gravedad a lo largo de los tres periodos estudiados.

No en todas las series revisadas se recoge índice de gravedad, y las series francesas utilizan el SAPS, en lugar del APACHE II, lo que dificulta la comparación. En la serie de Dickson (114) el APACHE II medio fue muy similar al nuestro, y en la brasileña de Croda (118) discretamente mayor (media 19). En las series americanas, en las que se recoge, fue generalmente mayor: En la de Powell fue de 22 (117), la de Afesa y fue de  $24 \pm 10$  (media  $\pm$  desviación estándar) (116), y menor a nuestra media en la de Nickas (21).

Hay que destacar, que casi tres cuartas partes de nuestros ingresos precisaron **Ventilación Mecánica**. Esta tasa fue muy superior a la publicada por otros autores (21, 146, 27, 25, 114, 117). Esto hay que ponerlo en relación con las patologías que motivaron el ingreso en cada serie, así, nuestra alta tasa de comas por tóxicos, influyo, ya que el 73% de estos enfermos precisaron V. Mecánica.

Por otro lado a partir del 2º y 3º periodo, un porcentaje mayoritario (72% y 92%) fueron ventilados con modalidad protectora. En la mayor parte de las series, no analizan la modalidad de V.Mecánica utilizada.

Una amplia serie que analiza fundamentalmente la utilización de V. Mecánica protectora en pacientes VIH ingresados en UVI con SDRA/ALI (159) Las dos entidades fundamentales que subyacían fueron pjp, y la neumonía bacteriana, igual que en nuestra serie. La mortalidad hospitalaria, fue similar en ambos periodos: ADRSnet y pre-ADRS-net, hecho que los autores atribuyen a que su muestra no tenia poder estadístico suficiente.

En nuestro serie, el número de pacientes, fue aún menor, como vimos en al análisis de resultados, y tampoco hubo diferencias en la mortalidad. Es obvio, que en series con mayor peso, es prácticamente seguro, que estos pacientes ingresados por SDRA/ALI, se beneficiarían de la utilización de la V.Mecánica protectora, como se ha demostrado en la población no infectada por el VIH.

Destacar también nuestra tasa de neumotórax asociado a V. Mecánica: fue del 5,3%. Son pocas las series que enfatizan sobre esta complicación. Narasimham (27), tuvo un 9%, en la serie parisina de Barbier (21) describen un 4,1% y en la de Dickson (114) un 11%. La mayoría se asociaron a pacientes con pjp que precisaron V. Mecánica.

Lo más llamativo en nuestra serie, es que el porcentaje de neumotórax disminuyó significativamente entre el primer periodo (16%) y los dos siguientes (2,5% y 2%), lo cual fue claramente significativo, y coincidente con la generalización del uso de la V. Mecánica protectora en nuestra unidad.

**La mortalidad global** en nuestra serie fue del 35,1% en UVI, y un 39% por episodio. Esta tasa de mortalidad no experimento cambios a lo largo del tiempo.

En la serie española, previamente citada, la mortalidad fue del 60%, Su periodo de estudio abarca desde 1990-2003, pero ajustándolo al periodo 1996-2003, mantienen una mortalidad sustancialmente elevada: 57,4% (147).

En la serie de Dickson la mortalidad global en UVI fue del 24%, aunque la mortalidad por episodio se elevó al 33%. Probablemente, este 9% de diferencia este reflejando mortalidad encubierta (114).

En tres series francesas la mortalidad es mas baja, recogándose porcentajes del 27% (146), 20% (G), y 16% (115). Estas series, como ya comentamos, utilizan el SAPS como índice de gravedad, por otra parte, resulta llamativo que la tasa de pacientes en Ventilación Mecánica sea claramente inferior al resto de las series revisadas.

En las series norteamericanas de la tasa mortalidad se aproxima más a la nuestra. Narasimhan y Powell, encuentran una mortalidad global del 31% (27,117). En la serie de Khouli, la mortalidad en UVI es del 30% y por episodio, 39%. (25). En la de Afessa fue del 29,6% (116), y en la de Morris fue del 36% (18), si bien su serie recoge pacientes entre 1996-1999. En la serie brasileña de Croda fue del 55,4% (118)

A continuación comentaremos las variables predictivas de mortalidad en el **análisis univariante**. Las que mantuvieron significación independiente análisis multivariante serán comentadas ulteriormente.

El ser **ADVP** frente al haber adquirido la infección por relaciones sexuales de riesgo supuso ser un factor protector, disminuyendo la mortalidad a la mitad. En la serie de Powell (117), describen también que el grupo de riesgo de ADVP tuvo mayor supervivencia que el de homosexuales, aunque no lo comparan con el de pacientes con prácticas de riesgo heterosexuales.

El que la **patología de ingreso estuviera relacionada con el VIH**, incremento la mortalidad más de 4 veces. Este dato es también recogido como factor de mortalidad en la serie de Khouli (25) y sin embargo no fue significativo en la serie de Narasimham (27). En la serie de Morris (18), el ingreso por enfermedad no relacionada con VIH, fue factor independiente de supervivencia.

El ingresar por **shock séptico** conllevó la mayor mortalidad (OR 5,46) de todos los síndromes de ingreso. Esta variable se recoge en las series de Vincent (146) en la de Coquet con OR 4,3 (115) y en la de Croda con OR 4,01 (118).

La **Insuficiencia Respiratoria** como causa de ingreso multiplicó por 2,51 la mortalidad. Si además el paciente el paciente cumplía criterios de SDRA la mortalidad se incrementaba notablemente (OR 9,70). Este dato no se recoge en las series revisadas, excepto en la de Croda, en la que no resulto significativo (118).

La **patología neurológica** como causa de ingreso, supuso 2,47 mas posibilidades de fallecer, aunque el GCS < 8, no resulto significativo. En la serie de Coquet el ingreso por coma, que no define bien en su metodología, tuvo una OR 2,6 (115).

La **patología digestiva**, que se refiere fundamentalmente a complicaciones de la hepatopatía crónica evolucionada, como causa de ingreso supuso una posibilidad de muerte 4,6 veces mayor. Este factor se refleja también en la serie francesa de Coquet y tuvo una OR 14,7 (115).

La **neumonía bacteriana** como causa de ingreso supuso multiplicar la posibilidad de muerte casi por cinco. Esta variable solo aparece en la serie de Vincent, y en su análisis univariante, no resultó significativa (146)

Respecto a los **días de estancia en UVI**, en nuestra serie el permanecer ingresado 10 días ó más, supuso un riesgo de muerte de tres y media veces más. Los días de estancia media, sin embargo, no resultó un factor significativo. No he encontrado registrado este dato en las series revisadas.

Referente a los datos analíticos, en nuestro análisis univariante, resultaron significativos:

- **Albúmina  $\leq 2,6$** , que supuso un riesgo de muerte de casi cinco veces más.
- **LDH  $> 537$**  tuvo un riesgo de muerte de tres veces más.

En las series revisadas, la hipoalbuminemia fue un factor relacionado con mortalidad en el estudio de Narasimham, aunque no se señala un punto de corte concreto (27). También aparece en el de Morris, que correlaciona supervivencia con albúmina  $> 2,6$  (18) y en el de Powell, donde el aumento de 1 gr/dl de albúmina, mejora la supervivencia casi al doble (117). En la serie de Afessa, la media de albúmina de los supervivientes fue de 2,6 frente a 2,2 g/dl en los que fallecían (116). Respecto a la elevación de la LDH, se menciona en el univariante del trabajo de Morris, de manera que con LDH  $< 537$  la posibilidad de sobrevivir se doblaba (18)

Pasamos ahora a analizar los factores que siendo significativos en univariante, se mantuvieron como **factores independientes asociados a la mortalidad** en el análisis multivariante

Un **APACHE II  $> 17$**  incrementó la mortalidad notablemente en ambos análisis, La OR fue de OR 6,63 en el univariante y de 6,60 en el multivariante.

Son muchas las series en las que el APACHE II aparece como factor de mortalidad así, en el estudio de Dickson, analizan la posibilidad de supervivencia por cada 10 puntos de aumento de APACHE II, las posibilidades de sobrevivir descienden a la mitad. Esta significación, no se mantuvo en el multivariante (114).

En la serie de Morris (18) un APACHE II  $< 13$  mejoró la supervivencia con OR 5,4. Esta significación se mantuvo también en el multivariante, con OR 6,1 En la de Krista Powell (117), cada 1 punto de aumento en el APACHE II tuvo una OR 0,88 al evaluar supervivencia por episodio, pero no se confirmó en el multivariante. En la serie brasileña de Croda, (R) un APACHE II  $> 19$  presento en su univariante una OR 3,79 (y se mantuvo como factor independiente de mortalidad

En la serie de Afessa, también lo relacionan como factor independiente de mortalidad, pero no dan punto de corte (116). En las de Vincent (146) y Casalino (113) utilizan el SAPS, y también es un factor independiente relacionado con mortalidad.

El hecho de que el paciente **procediera de la planta** de hospitalización, frente a que lo hiciera directamente desde el Servicio de Urgencias, tuvo una OR 3,27. En el Multivariante, expresado a la inversa, el proceder de urgencia tuvo una OR 0,21, es decir fue un factor protector, disminuyó la mortalidad



Este factor, que en algunas series es denominado demora en el tratamiento o demora en la intubación, aparece en el estudio univariante de otros autores (115,116), y en el primero se mantiene como variable independiente de mortalidad, con OR 3,04 (115)

La necesidad de **ventilación mecánica** al ingreso, incremento de forma muy importante la mortalidad en ambos análisis, con OR de 52,63 en el e. univariante y una OR de 49,87 en el multivariante.

Esta variable se recoge en prácticamente todas las series revisadas. En la inglesa de Dickson (114) el no precisar Ventilación Mecánica supuso una posibilidad de sobrevivir 0,29 veces sobre los pacientes que si la precisaron, pero no se mantuvo en el análisis multivariante, como variable independiente de mortalidad. En la de Vincent (146), resulto significativa en el análisis univariante, y en el multivariante se mantuvo como factor independiente de mortalidad con OR 6,5. También se recoge en la serie de Casalino (113), expresado en el univariante como  $p < 0,000001$ , en el multivariante resulta factor independiente que multiplica por 8 la mortalidad (OR 8,24). En la de Morris (18), que analiza supervivencia, la no necesidad de V.Mecánica, tuvo una OR 0,19, que se mantiene en el multivariante, con una OR 0,22. La de K.Powell (117), que también analiza supervivencia la no necesidad de V.Mecánica multiplico la supervivencia por seis (OR 6,34), hecho que se mantuvo en el multivariante con OR 6,11. En la de Khouli ((25) supuso un riesgo de morir de casi 8 veces más (OR 7,84), que se mantuvo en el multivariante con OR 6,97. Y en la de Croda (118) de casi 4 veces mas riesgo de fallecer (OR 4,40 en el univariante), que persiste como factor independiente en el multivariante con OR 3,92.

Cuando analizamos el **valor de linfocitos CD4**, ciñéndonos a valores  $\leq 50$  cel/mm<sup>3</sup>, vimos como este parámetro tuvo también un peso importante en la mortalidad con una OR en el a. univariante 4,47. Se mantuvo además como factor independiente asociado a mortalidad de forma contundente, con OR 38,8.

La cifra de CD4, se recoge en el Análisis Univariante de muchas de las series revisadas, así en la de Dickson, que analiza supervivencia, el incremento de 10 cel/mm<sup>3</sup> la posibilidad de supervivencia fue 1,59 veces mayor, aunque no se mantiene en el análisis multivariante. En la de Vincent (146), la cifra de CD4, también tiene relación con la mortalidad, que se valida en el multivariante para CD4<50 con OR 3,22. En la brasileña de Croda (121) tuvieron OR 1,93, hecho que se confirmo en multivariante con OR 2,10. Sin embargo no es significativo en la de Narasimham (27).

El hecho que el paciente cumpliera **criterios de SDR** a su ingreso, fue también un factor que impacto, muy poderosamente en la mortalidad. En el Análisis Univariante tuvo una OR 9,70, y se mantuvo como factor independiente de mortalidad en el multivariante, con una OR de 4,45.

Por último, el **desarrollo de FMO** durante su ingreso en la UVI, resultó ser francamente ominoso. En nuestro análisis univariante tuvo una OR 71,42, y se mantuvo como factor independiente de mortalidad en el análisis multivariante, con OR 205,45 No he encontrado estas dos ultimas variables analizadas, como datos evaluados en las series generales que hablan de pacientes infectados por VIH ingresados en UVI.

Otro objetivo fundamental de nuestro trabajo, fue el *estudio de la supervivencia* de estos pacientes tras el alta. Analizamos la supervivencia global y la supervivencia comparando el subgrupo de aquellos que habían ingresado por enfermedad relacionada, versus el subgrupo de aquellos otros, que aún estando infectados por el VIH, ingresaron por patología no relacionada con dicha infección.

La supervivencia global tras el alta hospitalaria fue 10,15 años (IC 95% 8,6-11,6).

En los pacientes con patología relacionada la media fue de 8,96 años (IC 95% 6,60-11,30) y en los que ingresaron por patología no relacionada fue de 10,44 años (IC95% 8,70-12,18). Entre ambos grupos no hubo diferencia estadísticamente significativa.

Es importante considerar que una media de supervivencia a largo plazo de mas de 10 años es muy superior a la de otros tipos de pacientes, cuyo ingreso en UVI nadie se cuestiona.

En alguna de las series estudiadas, se analiza supervivencia ulterior, pero con seguimientos temporales mucho más cortos. Así Vincent analiza mortalidad a los tres meses del alta de la UVI (146), Casalino analiza la supervivencia a los seis meses 1 y 2 años de su alta de la UVI (32), y en la serie de Croda, estudian la tasa de mortalidad a los 6 meses de alta de la UVI (118).

Por último, también nos planteamos como objetivo secundario, analizar *el impacto de la V.Mecánica protectora* en los pacientes que ingresaron con SDRA.

Aunque hubo un descenso de la mortalidad en aquellos en los que utilizamos Ventilación Protectora (72,4% versus 76,5%), esta diferencia, no resulto estadísticamente significativa, lo cual, sin duda, esta en relación con el pequeño tamaño de nuestra muestra, que fue de 46 pacientes.

En la serie de Lucian Davis, del hospital de San Francisco, y con una serie de 148 pacientes, tampoco que demuestran que la V.Mecánica protectora es un factor independiente de supervivencia en pacientes VIH ventilados por SDRA/ALI, achacándolo igualmente al tamaño muestral de su cohorte (159).

Sí que tuvo impacto en la tasa de complicaciones inherentes a la V.Mecánica. Nuestra tasa de barotrauma en pacientes con SDRA fue del 5,3% (n=9). De estos 9 pacientes, siete fueron ventilados con V.Mecánica convencional, y dos con V.Mecánica protectora, y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Finalmente no queremos dejar de mencionar las limitaciones de nuestro estudio: Se trata de una serie retrospectiva, realizada en una sola Unidad de Medicina Intensiva que además no tiene pacientes cardiológicos, por lo que esta patología esta infraestimada.

Pero tampoco carece de algunas fortalezas. En primer lugar, los criterios de ingreso y tratamiento han sido homogéneos a lo largo del tiempo. Por otra parte, hemos obviado el problema, frecuente en los estudios retrospectivos, de la evaluación de la adherencia al TAR, incluyendo la variable tratamiento eficaz, definido por carga viral indetectable, que no consta en otras series.

Por último, este carácter retrospectivo ha permitido recoger la supervivencia, tras el alta, a través de un periodo muy largo de tiempo, y por tanto evaluar la utilidad real del ingreso de estos pacientes en áreas críticas, de forma mucho más contundente de lo que se describe en otros trabajos publicados, en los que el seguimiento ulterior, en el mejor de los casos, no llega a los 2 años,

# CONCLUSIONES

---

1. La mortalidad global fue del 35,1%, y no se modificó sustancialmente a lo largo del tiempo
2. Los variables que mostraron impacto en la mortalidad de forma independientes fueron: Una puntuación en el APACHE II  $> 17$ ; El hecho de que el paciente ingresara trasladado desde planta en lugar de ingresar directamente desde la urgencia; necesidad de Ventilación Mecánica en las primeras 24 horas; cumplir criterios de SDRA al ingreso; desarrollo de FMO durante su evolución y recuento de linfocitos  $CD4 \leq 50$  células/mm<sup>3</sup>.
3. El valor de los linfocitos CD4, fue el único marcador “específico” de la infección VIH, que tuvo peso real en la mortalidad. Ni el uso de tratamiento antiretroviral, ni que este fuese eficaz, lo fueron, y tampoco el hecho de que el paciente ingresase por una enfermedad relacionada o no con la Infección VIH.
4. La supervivencia media tras el alta de la UVI, y del hospital, fue superior a 10 años, sin diferencias según que el proceso estuviera o no relacionado con la infección VIH. Esta dilatada expectativa vital, justifica plenamente, que estos pacientes sean ingresados en UVI, sea cual fuere su patología.
5. El paciente tipo fue un varón joven, ADVP, español y que en el 25% de los casos se desconocía infectado por VIH. A lo largo del tiempo el número de ingresos aumentó sin cambios en el perfil de los pacientes salvo: Incremento de la edad, disminución porcentaje de infección VIH no conocida, mejor situación inmunológica y mayor control de la viremia, en relación con mayor porcentaje de TAR eficaz. Así mismo, el número de pacientes que procedían directamente de la Urgencia, aumentó a lo largo del estudio.
6. La Insuficiencia respiratoria aguda (neumonías), seguida de la patología neurológica (coma por tóxicos), fueron las dos principales razones de ingreso, sin cambios a lo largo del tiempo El shock séptico, como causa de ingreso, aumentó considerablemente. La patología relacionada con el HIV supuso un 40% del total, disminuyendo ligeramente a lo largo del tiempo. Esta caída fue especialmente notable en neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*.
7. El porcentaje de pacientes que precisaron V. Mecánica aumentó significativamente a lo largo de los tres periodos del estudio, y también el número de pacientes que recibieron V. Mecánica protectora. La incidencia de barotrauma, disminuyó a lo largo del periodo de tiempo estudiado.

8. La ventilación mecánica protectora en estos pacientes con SDRA/ALI, no ha reportado un beneficio claro. La tendencia a una mayor supervivencia, no resultó estadísticamente significativa, probablemente por el tamaño muestral.

# BIBLIOGRAFÍA

---

1. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men-New York City and California. MMWR 1981; 30:305-308
2. Durak DT. Opportunistic Infections and Kaposi's sarcoma in Homosexual Men. N Engl J Med 1981; 305:1464-1467
3. A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982; 31:305-307.
4. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982; 31:353-354, 360-361.
5. Pneumocystis carinii pneumonia among persons with haemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982; 31:365-367.
6. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) — United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982; 31:507-508, 513-514.
7. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220:868-871.
8. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984; 224:500-503.
9. Wachter RM, Luce JM, Turner J, et al. Intensive care of patients with the acquired immunodeficiency syndrome: Outcome and changing patterns of utilization. Am Rev Respir Dis 1986; 134:891-896.
10. Rogers PL, Lane HC, Henderson DK et al. Admission of AIDS patients to a medical intensive care unit: causes and outcome. Crit Care Med 1989; 17: 113-117.
11. Luce JM, Wachter RM. Intensive care for patients with acquired immunodeficiency syndrome. Intensive Care Med 1989; 15:481-482.
12. Wachter RM, Russi MB, Bloch DA, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and respiratory failure in AIDS: improved outcomes and increased use of intensive care units. Am Rev Respir Dis 1991; 143:251-256.
13. Wachter RM, Luce JM, Safrin S, et al. Cost and outcome of intensive care for patients with AIDS, *Pneumocystis carinii* pneumonia and severe respiratory failure. JAMA 1995; 273:230-235

14. De Palo VA, Millstein BH, Mayo PH, et al. Outcome of intensive care in patients with HIV infection. *Chest* 1995; 107:506-510
15. Rosen MJ, Clayton K, Schneider RF, et al. Intensive care of patients with HIV infection: Utilization, critical illnesses, and outcomes; Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:67-71
16. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, et al: Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.*1990; 323: 1444-1450
17. Nielsen TL, Eeftinck Schattenkerk JK, Jensen BN et al: Adjunctive corticosteroid therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: A randomized European multicenter open label study. *J Acquir Immune Defic Syndr.*1992; 5: 726-731
18. Morris A, Creasman J, Turner J et al. Intensive care of human immunodeficiency virus-infected patients during the era of highly antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:262-267
19. Morris A, Wachter RM, Luce J, et al. Improved survival with highly antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 2003; 17: 73-80
20. Gill JK, Greene L, Miller R et al. ICU admission in patients infected with the human immunodeficiency virus: a multicentre survey. *Anaesthesia* 1999; 54:727-732
21. Nickas G, Wachter RM. Outcomes of intensive care for patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Inter Med* 2000; 160:541-547
22. Concorde Coordinating Committee: Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994; 343:871
23. CDC. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: a summary. *MMWR* 1995; 44 (No. RR-8):1-34.
24. Johnson VA. Combination therapy: more effective control of HIV type 1? *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1994 ;10:907-912
25. Khouli H, Afrasiabia, Shibli M, et al. Outcome of critical ill human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Intensive Car Med* 2005; 20:327-333
26. Barbier F, Coquet I, Legriel S et al. Etiologies and outcome of acute respiratory failure in HIV-infected patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1678-1686
27. Narasimham M, Posner AJ, De Palo VA et al. Intensive care in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2004; 125: 1800-1804

- 28.** CDC. Report of the NIH Panel to Define Principles of Therapy of HIV Infection and Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR* 1998; 47 (No. RR-5):1-91
- 29.** May M, Sterne JA, Sabin C, et al. Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*. 2007; 21:1185-1197.
- 30.** Alves C, Nicolas JM, Miro JM et al. Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients. *Eur Respir J* 2001; 17: 87-93
- 31.** Nuesch R, Geigy N, Schaedler E et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on hospitalization characteristics of HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:684-687.
- 32.** Casalino E, Wolff M, Ravaud P et al. Impact of HAART advent on admission patterns and survival in HIV-infected patients admitted to an intensive care unit. *AIDS* 2004; 18: 1429-1433
- 33.** Rosenberg AL, Seneff MG, Atiyeh L et al. The importance of bacterial sepsis in intensive care unit patients with acquired immunodeficiency syndrome: implication for future care in the age of increasing antiretroviral resistance. *Crit Care Med* 2001; 29: 548-556
- 34.** Bower M, Powles T, Nelson M, et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 371-375
- 35.** Kanmogne GD, Kennedy RC, Grammas P. Is HIV involved in the pathogenesis of non-infectious pulmonary complications? *Curr HIV Res* 2003; 1: 385-393
- 36.** Verucchi G, Calza L, Manfredi R et al. Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection: Epidemiology, natural history, therapeutic options and clinical management. *Infection* 2004; 32: 33-46.
- 37.** Lonergan JT, Behling C, Pfander H et al. Hyperlactacidemia and hepatic nucleoside analogue combination regimen. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 162-166
- 38.** Miller KD, Cameron M, Wood LV et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med* 2000; 133: 192-196
- 39.** Classens YE, Cariou A, Monchi M et al. Detecting life-threatening lactic acidosis patients, and treatment with L-carnitine. *Crit Care Med* 2003; 31:1041-1047
- 40.** Brinkman K, Vroenenraest S, Kauffmann R et al. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS* 2000; 14: 2801-2802
- 41.** Bannister WP, Friis-Møller N, Mocroft A et al. EuroSIDA Study Group. Incidence of abacavir hypersensitivity reactions in euroSIDA. *Antivir Ther*. 2008; 13:687-696.



- 42.** De Lazzari E, León A, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med.* 2008; 4:221-226.
- 43.** Wit FW, Weverling GJ, Weel J et al. Incidence of and risk factors for severe hepato-toxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002; 186: 23-31
- 44.** Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE et al. Hepatotoxicity associated with protease-inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18: 2277-2284
- 45.** Shelburne SA III, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: Emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 213-227
- 46.** Dworkin MS, Fratkin MD. Mycobacterium avium complex lymph node abscess after use of highly active antiretroviral therapy in a patient with AIDS. *Arch Inter Med* 1998; 158: 1828
- 47.** Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158:157-161
- 48.** Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. *Chest* 1998; 114:933-936
- 49.** Wislez M, Bergot E, Antoine M et al. Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for Pneumocystis carinii pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:847-851
- 50.** Barry SM, Lipman MC, Deery AR et al. Immune reconstitution pneumonitis following Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected subjects. *HIV Med* 2002; 3:207-211
- 51.** de Gaetano Donati K, Rabagliati R, Iacoviello L, et al. HIV infection, HAART, and endothelial adhesion molecules: Current perspectives. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 213-222
- 52.** Bozzette SA, Ake CF, Tam AK et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348:702-710
- 53.** Holmberg SD, Moorman AC, Willianson JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360: 1747-1748
- 54.** Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003.

55. Kohli R, Lo Y, Homel P et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:90-98
56. Wallace JM, Hansen N, Lavange L, et al. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV-infection study cohort. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 72-80
57. Wallace J, Rao V, Glassroth J et al. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1993; 148: 1523-1529
58. Hirsch R, Glassroth J, Jordan M et al. Bacterial pneumonia in person infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333: 845-851
59. Genet P, Lionnet F, Pulik M. Severe pneumococcal infections in splenectomised HIV-positive patients. *AIDS* 1994; 8: 850-851
60. Caiiffa W, Vlahov D, Graham N et al. Drug smoking, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and immunosuppression increase risk of bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-seropositive injection drug-users. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1493-1498
61. Cordero E, Pachon J, Rivero A. *Haemophilus influenzae* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 461-465
62. Blatt S, Dolan M, Hendrix C et al. Legionnaires' disease in human immunodeficiency virus-infected patients: eight cases and review. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 227-232
63. Afessa B, Green B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection. *Chest* 2000; 117: 1017-1022
64. Casado J, Navas E, Frutos B et al. Salmonella lung involvement in patients with HIV infection. *Chest*; 112: 1197-1201
65. Guerrero M, Ramos J, Nuñez A. Focal infections due to *non- typhi salmonella* in patients with AIDS: report of 10 cases and review. *Clin Infect Dis*.1997; 25: 690-697
66. Plouffe J, Breiman R, Facklam R. Bacteraemia with *streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1996; 275: 194-198
67. Polsky B, Gold J, Whimbey E, et al. Bacterial pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Inter Med* 1986; 104: 38-41
68. Whimbey E, Gold J, Polsky B, et al. Bacteraemia and fungemia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Inter Med* 1986; 104: 511-514
69. Miller R, Foley N, Kessel D et al. Community acquired pneumonia in patients with HIV-infection and AIDS. *Thorax* 1994; 49: 367-368

- 70.** Witt D, Craven D, McCabe W. Bacteraemia infections in adults patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Am J Med* 1987; 82: 900-906
- 71.** Fichtenbaum C, Woeltje K, Powderly W. Serious *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients infected with human immunodeficiency virus. A case-control study. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 417-422
- 72.** Magnenat J, Nicod L, Auckenthaler R. Mode presentation and diagnosis of bacterial pneumonia in human-immunodeficiency virus-infected patients. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 917-922
- 73.** Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano K et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: analysis of risk factors and prognostic indicators. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 18: 39-45
- 74.** Levine S, White D, Fels A. The incidence and significance of *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from patients infected with the human immunodeficiency virus. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 89-93
- 75.** Gil Suay V, Cordero P, Martinez E et al. Parapneumonic effusions secondary to community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Eur Respir J* 1995; 8: 1934-1939
- 76.** Affesa N. Pleural effusion and pneumothorax in hospitalized patients with HIV infection. *Chest* 2000; 117: 1031-1037
- 77.** Uttamchandani R, Daikos G, Reyes R et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: clinical features and outcome. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 348-353
- 78.** Verville T, Huycke M, Greenfield R et al. *Rhodococcus equi* infections of humans. *Medicine* 1994; 73: 119-132
- 79.** Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano et al. Nosocomial bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus infected subjects: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2001; 17: 636-640
- 80.** The National Institutes of Health (NIH) the Centers for Disease Control (CDC), and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV- adults NS Adolescents. *MMWR*, 2009
- 81.** Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Engl J Med* 1999; 340: 367-373
- 82.** Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004; 350: 2487-2498

- 83.** Fisk DT, Meshnick S, Kazanjian PH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients in the developing world have acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2003; 36: 70-78
- 84.** Hay JW, Osmond DH, Jacobson MA. Projecting the medical cost of AIDS and ARC in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr 1988; 1: 466-485
- 85.** Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS. JAMA 1998; 259: 1185-1189
- 86.** Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus associated opportunistic infections in the United States in the era of highly antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2000; 30 Suppl 1: S5-14
- 87.** Meyohas MC, Roux P, Bollens D et al. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infection in 27 patients with AIDS. Clin Infect Dis 1995; 21: 628-33
- 88.** Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1990; 69: 361-374
- 89.** Bronnimmann DA, Adam RD, Galgiani JN et al. Coccidiomycosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1987; 106: 372-379
- 90.** Rodriguez Barradas MC, Stool E, Musher DM et al. Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996; 23: 76-81
- 91.** Garay SM, Belenko M, Fazzini E et al. Pulmonary manifestations of Kaposi's sarcoma. Chest 1987; 91:39-43
- 92.** Fouret PJ, Touboul JL, Mayaud CM et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. A clinicopathological study. Thorax 1987; 42: 262- 268
- 93.** Zibrak JD, Silvestri RC, Costello P et al. Broncoscopic and radiologic features of Kaposi's sarcoma involving the respiratory system. Chest 1986; 90: 476-479
- 94.** O'Brien RF, Cohn DL. Serosanguineous pleural effusions in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Chest 1989; 96: 460-466
- 95.** Kaplan LD, Hopewell PC, Jaffe H. Kaposi's sarcoma involving the lung in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. J Acquir Immune Defic Syndr. 1988; 1 :23-30.
- 96.** Beral V, Peterman T, Berkelman R, et al. AIDS-associated non- Hodgkin lymphoma. Lancet 1991; 337: 805-809.

- 97.** Wolf T, Brodt HR, Fichtlscherer S et al. Changing incidence and prognosis factors of survival in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 207- 215
- 98.** Pluda JM, Yarchoan R, Jaffe ES, et al. Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long-term antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 276-282
- 99-** Polish LB, Cohn DL, Ryder JW et al. Pulmonary non- Hodgkin's lymphoma in AIDS. *Chest* 1989; 96: 1321-1326
- 100.** Eisner MD, Kaplan LD, Herndier B et al. The pulmonary manifestations of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Chest* 1996; 110: 729-736
- 101.** Collins J, Müller NL, Leung AN et al. Epstein-Barr-virus-associated lymphoproliferative disease of the lung: CT and histology findings. *Radiology* 1998; 208: 749-759
- 102.** Sider L, Horton ES. Pleural effusion as a presentation of AIDS-related lymphoma. *Invest Radiol* 1989; 24: 150-153
- 103.** Chaouat A, Fraisse P, Kessler R et al. A life-threatening tracheal localization of lymphoma in a patient with AIDS. *Chest* 1993; 103: 1297- 1299
- 104.** Niaura R, Shadel WG, Morrow K, et al. Human-immunodeficiency virus infection, AIDS, and smoking cessation: the time is now. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 808-812
- 105.** Crothers K. Chronic obstructive pulmonary disease in patients who have HIV infection. *Clin Chest Med* 2007; 28: 575-587
- 106.** Diaz PT, Kinh MA, Pacht ER et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000; 132: 369-372
- 107.** Crothers K, Butt AA, Gilbert CL, et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest* 2006; 130: 1326-1333.
- 108 .**Price RW. Neurological complications of HIV infection. *Lancet* 1996; 348:445-452.
- 109.** McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005; 4:543-555.
- 110.** Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30(Suppl. 1):S5-14.

- 111.** d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004; 55:320-328.
- 112.** Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, et al. Pathogenesis of HIV in the Central Nervous System *Curr HIV/AIDS Rep* 2011; 8:54-61
- 113.** Casalino E, Mendoza-Sassi G, Wolff, M et al. Predictors of short and long-term survival in HIV-infected patients admitted to the ICU. *Chest* 1998; 113: 421-429.
- 114.** Dickson SJ, Batson S, Copas AJ, et al. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax* 2007; 62: 964-968
- 115.** Coquet I, Pavie J, Palmer P, et al. Survival trends in critically ill HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy. *Critical Care* 2010; 14: R107
- 116.** Afessa B, Green B. Clinical course, prognostic factors, and outcome prediction for HIV patients in the ICU. *Chest* 2000; 118:138-145
- 117.** Powell K, Davis L, Morris AM et al. Survival for patients with HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy. *Chest* 2009; 135:11-17
- 118.** Croda J, Garcia M, Neves A. et al. Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37: 1605-1611
- 119.** CE Offiah, I.W. Turnbull. The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients *Clin Radiol* 2006; 61: 393-401
- 120.** Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, et al. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: diagnosis with MR spectroscopy. *Radiology*. 1995; 197:649-654.
- 121.** Antinori A, Ammassari A, De Luca A et al Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a based-decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 1997; 48: 687-694
- 122.** Marais DJ, Pepper BJ, Marais M, et al. HIV-associated tuberculous meningitis - diagnostic and therapeutic challenges. *Tuberculosis Edinb* 2010; 90:367-374
- 123.** Rock B, Olin M, Baker CA, et al. Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clin Microbiol Rev*. 2008, 21: 243-261
- 124.** Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:625-636.

- 125.** Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 30:710-718.
- 126.** Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, et al. Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. Cryptococcal Active Surveillance Group. J Infect Dis. Feb 1999; 179: 449-54.
- 127.** The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342: 1301-1308
- 128.** Gattinoni L, Presenti A, Torresin A, et al. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. J Thorac Imaging 1986; 1: 25-30
- 129.** Matamis D, Lemaire F, Harf A, et al. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. Chest 1984; 86:58-66
- 130.** Hickling KG, Henderson SJ, Jakson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hipercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 1990; 16: 372-377
- 131.** Tsuno K, Miura K, Takeya M, et al. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. Am Rev Respir Dis. 1991; 143:1115-1120
- 132.** Tremblay L, Velenza F, Ribeiro SP, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m- RNA expresión in an isolated rat lung model. J Clin Invest 1997; 99: 944-952
- 133.** Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilador-induced lung injury. Crit Care Med 1993; 21: 131-143
- 134.** Dreyfuss D, Basset G, Soler P, et al. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 880-884
- 135.** Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998;338: 347-354
- 136.** Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E et al. Tidal volumen reduction for Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158 :1831-8
- 137.** Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE et al .Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care Med. 1999 ; 27 :1492-8

- 138.** Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med.* 1998; 338:355-61
- 139.** International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Ventilator-associated lung injury in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2118-2124
- 140.** Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003844
- 141.** Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009; 151: 566-576
- 142.** Sinclair SE, Kregenow DA, Lamm WJ et al. Hypercapnic acidosis is protective in an in vivo model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 403-408
- 143.** Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, et al. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1327-1334
- 144.** Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, et al. A high positive end –expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34: 1311-1318
- 145.** Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995; 23:1638-1652
- 146.** Vincent B, Timsit JF, Auburtin M et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era. *Intensive Care Med* 2004; 30: 859-866
- 147.** Palacios R, Hidalgo A, Reina C, et al. Effect of antiretroviral therapy on admissions of HIV-infected patients to an intensive care unit. *HIV Medicine* 2006; 7: 193-196
- 148.** Killian MS, Levy JA. HIV/AIDS: 30 Years of progress and future challenges. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41: 3401–3411
- 149.** Corona A, Raimondi F. Critical care of HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Minerva Anestesiol* 2007; 73: 635-645
- 150.** VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL VIH/SIDA. COMUNIDAD DE MADRID. (Actualización a 31 de diciembre de 2011) *Bol Epidemiol CAM* 10 Enero 2012



- 151.** VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL VIH/SIDA. Situación VIH/sida en la Comunidad de Madrid. Características de los nuevos diagnósticos de infección por VIH. Junio 2011. Bol Epidemiol CAM 2011; 17: 40-41
- 152.** Akgün KM, Pisani M, Crothers K. The changing epidemiology of HIV-infected patients in the intensive care unit. *J.Intensive Care Med* 2011; 26: 151-164
- 153.** Centers for Disease Control and Prevention. Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings. *MMWR* 2006; 55(No. RR-14): 1-17
- 154.** Morris,P . Time for critical care to join the CDC `s universal HIV screening initiative? *Am J Crit Care.* 2009; 18: 96-98
- 155.** Huang L, Quartin A, Jones D, et al Intensive care of patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2006;355: 173-181
- 156.** Sobrino-Vegas P, Garcia-San Miguel L, Caro-Murillo AM, et al. Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res* 2009; 7:224-30.
- 157.** Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, et al. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort. *HIV Med* 2008; 9:397-405
- 158.** Sonnevile R, Ferrand H, Tubach F et al Neurological complications of HIV infection in critically ill patients: Clinical features and outcomes. *J.Infect* 2011; 62: 301-308
- 159.** Davis JL, Morris A, Kallet RH,et al. Low tidal volume ventilation is associated with reduced mortality in HIV-infected patients with acute lung injury. *Thorax.* 2008; 63:988-993

