

Gloria Sampériz Abad

Prevalencia, factores de riesgo y  
características patogénicas  
diferenciales de EPOC y enfisema  
en pacientes con infección VIH

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es

Riera Jaume, Melcior  
Marín Trigo, José María

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y  
CARACTERÍSTICAS PATOGENICAS  
DIFERENCIALES DE EPOC Y ENFISEMA EN  
PACIENTES CON INFECCIÓN VIH

Autor

Gloria Sampérez Abad

Director/es

Riera Jaume, Melcior  
Marín Trigo, José María

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2014



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

# TESIS DOCTORAL

**Prevalencia, factores de riesgo y  
características patogénicas  
diferenciales de EPOC y enfisema en  
pacientes con infección VIH.**

ALUMNO: Gloria Sampériz Abad

DIRECTOR EXTERNO: Melcior Riera Jaume

DIRECTOR INTERNO: José María Marín Trigo

Zaragoza, Octubre de 2013

*Nunca consideres el estudio como un deber,  
sino como una oportunidad para penetrar  
en el maravilloso mundo del saber.*

*Einstein*

*Un mentor es alguien que ve más talento  
y capacidad dentro de ti, de lo que ves tú en ti mismo,  
y te ayuda a sacarlo de ti.*

*Aristóteles*

*Dedicado a mi abuela Amparo,  
que me enseñó todo aquello  
que no se aprende en la escuela.*

# AGRADECIMIENTOS

. Cuando se finaliza un trabajo de varios años y vuelves la vista atrás, te das cuenta que siempre has estado rodeada de personas dispuestas a echarte una mano. A algunas de esas personas, porque a todas no sería posible, quiero expresarles aquí mi agradecimiento.

Deseo agradecer a todos los pacientes que se ofrecieron como voluntarios para participar en este estudio por su voluntad de contribuir a la investigación biomédica.

Al Dr. Alvar Agustí, jefe del Instituto Tórax del Hospital Clínic de Barcelona, que creyó en mí, haciendo posible este estudio y apoyándome en todo momento.

A D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Dolores Guerrero, compañera en la Fundación Caubet-Cimera y amiga, que me explicó con paciencia la estadística y me ayudó a la realización de la parte estadística del estudio, sin la que no hubiera sido posible este trabajo.

A todos los componentes del laboratorio de Investigación de Neumología, que me ayudaron con las técnicas laboratorio, me enseñaron y me acompañaron en el desarrollo del estudio.

A todas y cada una de las personas que componen el Sección de Enfermedades Infecciosas y el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca) por su inestimable colaboración y constante dedicación a los enfermos. También agradecer a los servicios de Bioquímica Clínica e Inmunología de dicho Hospital, por su colaboración con el estudio, así como el

personal de enfermería del Laboratorio de Función Pulmonar (Servicio Neumología) y el personal técnico del Servicio de Radiología por su apoyo con las diferentes pruebas requeridas.

A mi familia y amigos, que durante todo este tiempo me han apoyado y me han dado la cobertura emocional, para que este trabajo vea la luz.

Al Dr. Luis Gómez, amigo y compañero, gracias por su buen hacer, su cariño y sus correcciones.

Al Dr. José María Marín, que me ha avalado desde mi llegada a Zaragoza y me ha corregido con paciencia, haciendo posible la presentación final del trabajo de muchos años.

Finalmente, quiero dar las gracias de una forma muy especial al D. Melcior Riera, director de esta tesis. Como buen *mentor*, me ayudó a sacar todo lo mejor de mí, para poder realizar este trabajo, no escatimó un segundo de su tiempo ni un ápice de esfuerzo para que las cosas se lleven a cabo. Sin duda alguna, gracias a su entusiasmo y a sus múltiples consejos han hecho posible este trabajo.



# INDICE

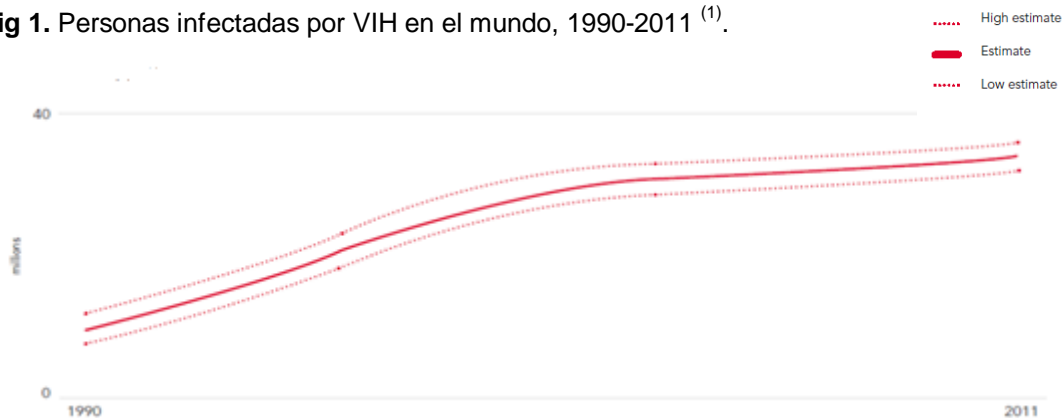
	Página.
Agradecimientos	4
Introducción	7
Objetivos	53
Material y Métodos	55
Resultados	66
Discusión	103
Conclusiones	120
Bibliografía	122
Anexos	132

# INTRODUCCIÓN

## 1. Prevalencia actual de VIH (ONUSIDA y ESPAÑA)

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) han supuesto una de las epidemias más importantes de la historia mundial y un reto para los sistemas de salud, dado el gran impacto sanitario y social. El último informe de ONU SIDA/OMS sobre la situación de la epidemia del SIDA en el mundo estima que 34,0 (31,5-35,9) millones de personas estaban infectados por el VIH a finales de 2011 <sup>(1)</sup>, siendo esta la cifra más alta desde el inicio de la epidemia (Figura 1).

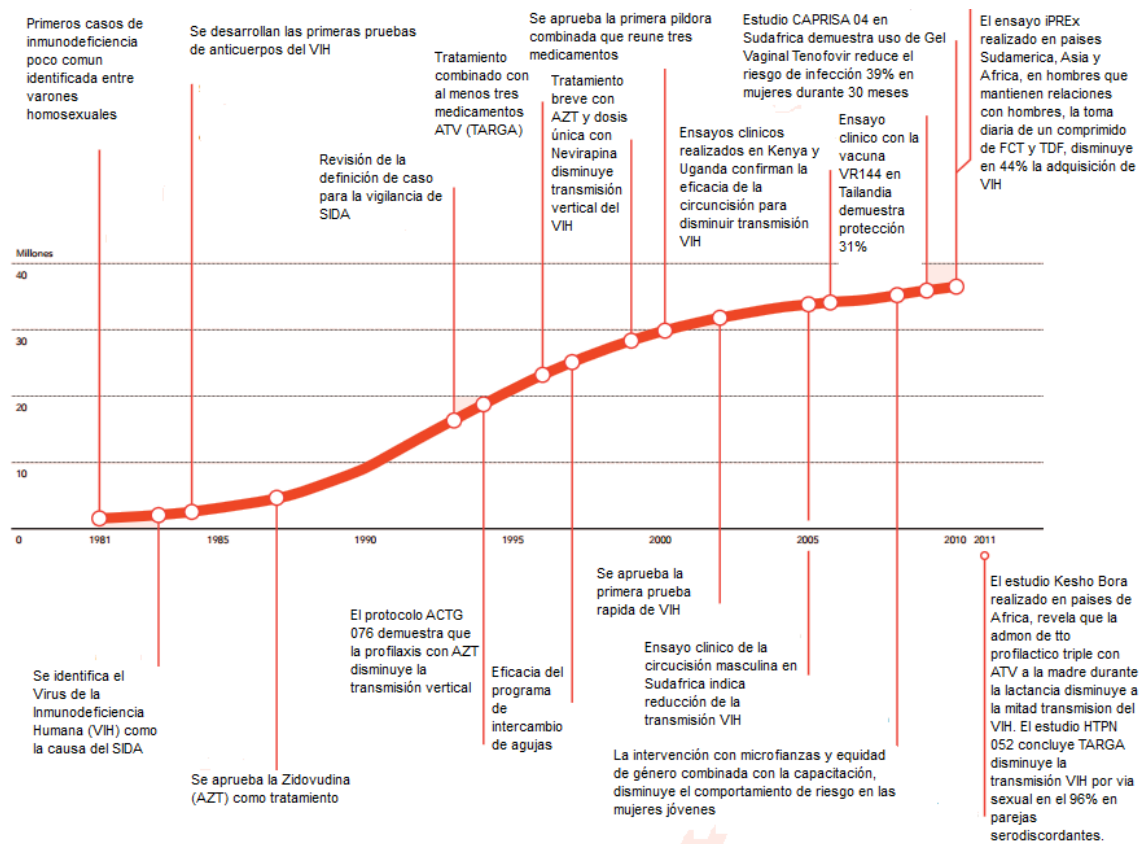
**Fig 1.** Personas infectadas por VIH en el mundo, 1990-2011 <sup>(1)</sup>.



El acceso a la terapia antirretroviral (TARV) en países en vías de desarrollo aumentó de 400.000 pacientes en 2003 a 6.650.000 en 2010. Suponen el 47% de

cobertura de pacientes que tienen derecho al TARV, lo cual supone un importante descenso en el número de personas que mueren por causas relacionadas con el SIDA durante la última década. Según las últimas evidencias científicas (estudio HPTN 052) se sugiere que el aumento del acceso al TARV está contribuyendo sustancialmente a la disminución en el número de personas que contraen la infección por el VIH <sup>(2)</sup> (Fig 2).

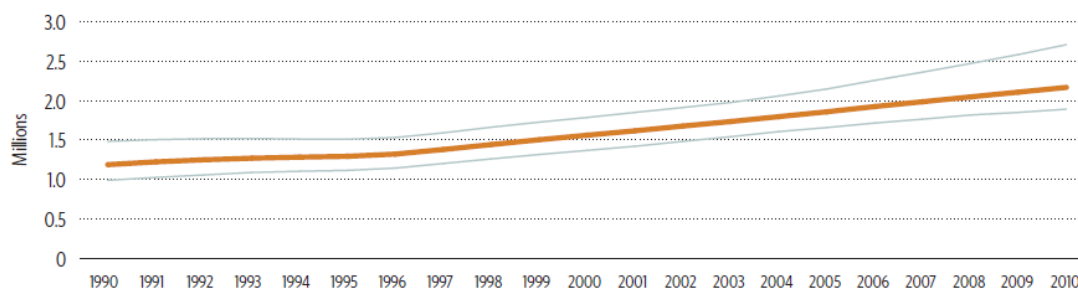
**Fig 2.** Personas que conviven con VIH y descubrimientos científicos (1981-2011) <sup>(2)</sup>.



Se ha observado una disminución de la transmisión vertical al aumentar la cobertura de mujeres embarazadas que reciben TARV eficaces (excluyendo dosis única de nevirapina) que se estimó en 48% en 2010 <sup>(1)</sup>.

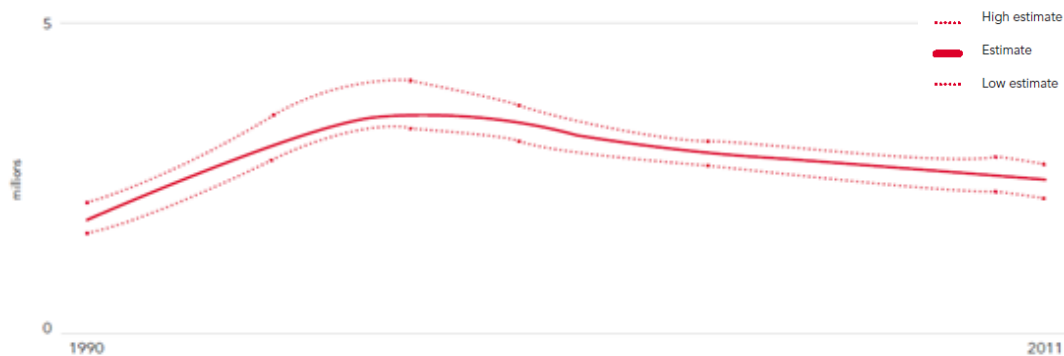
El número total de personas que viven con el VIH en el Norte de América y Europa Occidental y Central se estima que alcanzó los 2,2 millones [1,9-2,7 millones] de personas en 2010, alrededor de un tercio más (34%) que los 1,6 millones [1,4-1,8 millones] de 2001. Más de la mitad (1,2 millones) de las personas con el VIH en esta región viven en Estados Unidos (EEUU) <sup>(3)</sup> (Fig.3).

**Fig 3.** Personas infectadas por VIH en Norte América y Europa occidental y central, 1990-2010 <sup>(3)</sup>.



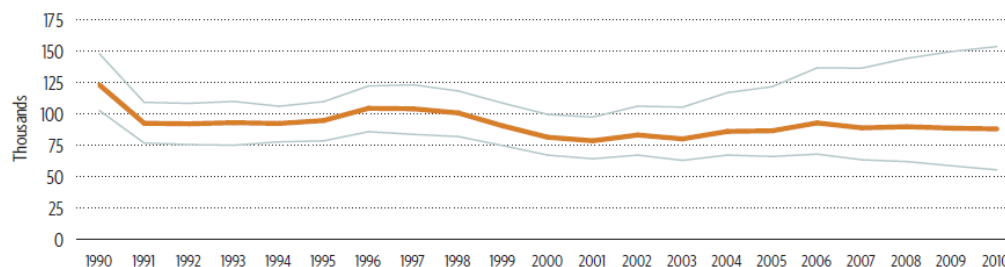
A nivel Mundial, un total de 2,5 millones de personas (2,2-2,8 millones) contrajeron la infección por VIH en 2011 <sup>(1)</sup>, frente a 3,1 millones en 2001 (Fig.4).

**Fig 4.** Nuevos infectados por VIH, 1990-2011 <sup>(1)</sup>



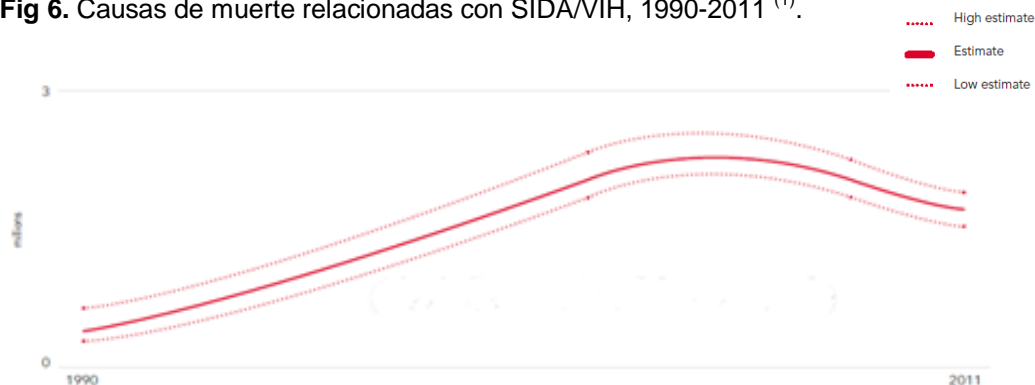
La epidemia del VIH en Norte América y Europa Occidental y Central se mantiene estable en general, tras los cambios observados a partir del año 2004. Se estima que 88.000 [56.000-150.000] personas se infectaron con el VIH en 2010, la mayoría de ellos en EEUU de América. De acuerdo con el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la incidencia del VIH en los EEUU ha sido relativamente estable en los últimos años, con un número de personas entre 48.600 y 56.000 que adquieren la infección por VIH anualmente, entre los años 2006 y 2009 <sup>(3)</sup>.

**Fig 5.** Nuevos infectados por VIH en Norte América y Europa central y occidental, 1990-2010 <sup>(3)</sup>.



El número de fallecidos por causas relacionadas con el SIDA no ha sufrido variaciones significativas desde el año 2000 (pese al aumento del número de infectados por el VIH en un 34%). En 2011, 1,7 millones [1,5 millones-1,9 millones] de personas murieron por causas relacionadas con el SIDA en todo el mundo <sup>(1)</sup>. Esto representa una disminución del 24% en la mortalidad por SIDA en comparación con el año 2005 (2,3 millones [2,1 millones-2,6 millones]) (Fig.6).

**Fig 6.** Causas de muerte relacionadas con SIDA/VIH, 1990-2011 <sup>(1)</sup>.

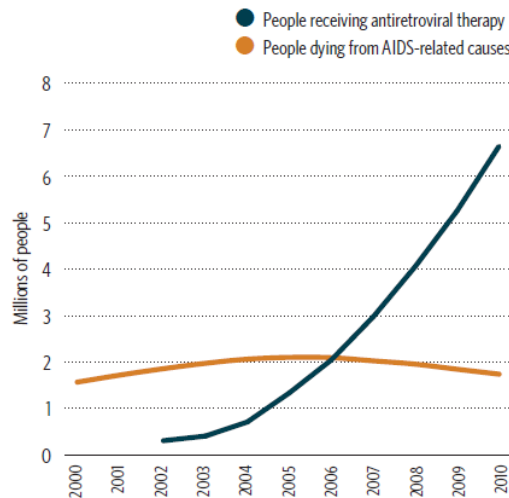


La mortalidad relacionada con el SIDA comenzó a declinar en los años 2005 y 2006 en el África Subsahariana, el Sur y el Sudeste de Asia y el Caribe, y ha continuado posteriormente. Dos acontecimientos han provocado esta disminución: en primer lugar, el aumento de la disponibilidad de la TARV, así como la mejora en la atención y el apoyo a las personas que viven con el VIH, y en

segundo lugar, el descenso de las nuevas infecciones por VIH desde finales de 1990 <sup>(1)</sup>.

Los efectos de la TARV son especialmente evidentes en el África Subsahariana, donde se ha estimado que de 2004 a 2010 las causas de muertes relacionadas con el SIDA han descendido un 30% (460.000 personas), cuando comenzó a ser expandido el acceso al TARV <sup>(1)</sup> (Fig.7).

**Fig 7.** Número de personas con acceso al tratamiento antirretroviral y número de personas que mueren por causas relacionadas con el SIDA, en países pobres y en vías de desarrollo, 2000-2010 <sup>(1)</sup>

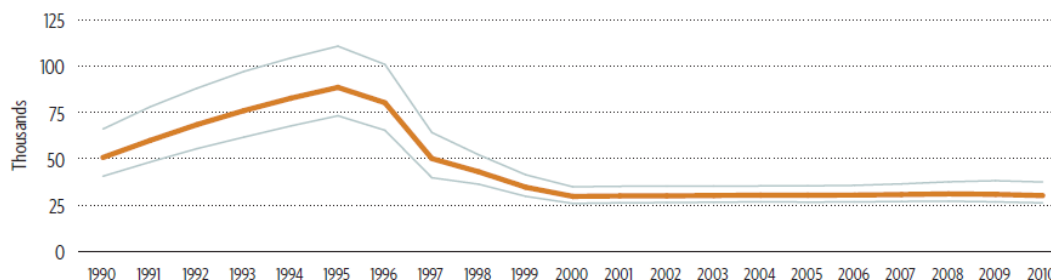


En Norte América y en Europa Occidental y Central, el número de personas que mueren por causas relacionadas con el SIDA comenzó a declinar poco después



de la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996 <sup>(3)</sup>  
(Fig.8).

**Fig.8.** Muertes relacionadas con SIDA en Norte América y Europa occidental y central, 1990-2010 <sup>(3)</sup>



En Europa las tendencias en la epidemiología del VIH son variables por regiones. Las tasas de casos diagnosticados de VIH se han duplicado entre los años 2000 y 2009 en Bulgaria, Eslovaquia, Eslovenia, Hungría, Lituania y República Checa, y han aumentado en más de un 50% en Alemania y el Reino Unido. En cambio, el número de nuevos casos diagnosticados ha disminuido en más de un 20% en Letonia, Portugal y Rumania <sup>(3)</sup>.

En la región de Norte América, Europa Occidental y Central hay más hombres que mujeres infectados por el VIH. En 2010, el 26% de los infectados por el VIH en Norteamérica, Europa Occidental y Europa Central eran mujeres <sup>(3)</sup>.

La epidemia de SIDA parece estar resurgiendo en Norteamérica y en gran parte de Europa Occidental entre los hombres que tienen relaciones homosexuales

(HSH). La tendencia al aumento del número de infectados por el VIH en esta población clave es evidente también en Alemania, Bélgica, Eslovenia, España, Francia y Países Bajos. Este es el principal modo de transmisión del VIH en la actualidad, mientras que los infectados por el uso de drogas por vía intravenosa (UDIs) o por relaciones sexuales sin protección, relacionadas con la prostitución han disminuido <sup>(3)</sup>.

En España, desde el inicio de la epidemia hasta 30 de junio de 2011, se han notificado un total de 80.827 casos de SIDA (1.162 estimados en el año 2010). Se declararon 2.907 nuevos diagnósticos de VIH en el año 2010, siendo la tasa de nuevos casos de infección VIH por millón de habitantes de 88,5. Actualmente la tasa global de nuevos diagnósticos de VIH en España está en niveles similares a otros países de Europa Occidental. Sin embargo, aunque la mejoría respecto a décadas pasadas es indudable, la tasa es superior a la media de la Unión Europea <sup>(4)</sup>.

En el análisis epidemiológico del 2010 se observó una mayor prevalencia en el género masculino (82%), siendo la mediana de edad tanto para hombres como para mujeres de 35 años (IQT:29-43). La tendencia de las tasas de nuevos diagnósticos de VIH en periodo 2004-2010 varía según el mecanismo de transmisión, observándose una tendencia descendente en UDIs, mientras que las tasas de transmisión heterosexual se estabilizan y aumentan claramente entre HSH, ocupando este, el primer lugar como probable mecanismo de infección en 2010 <sup>(4)</sup>.

Pese a que en España la prueba del VIH es gratuita y confidencial, casi el 50% de las personas diagnosticadas de infección por primera vez en 2010 presentaba indicios de diagnóstico tardío.

En Baleares, desde 1981, se han declarado 2.427 casos de SIDA (1.936 varones y 543 mujeres) y 149 nuevas infecciones por VIH en el año 2010. La tasa en Baleares en 2005 fue de 60 casos por millón de habitantes, siendo esta la más elevada en las CCAA de España <sup>(5)</sup>.

En la actualidad siguen control en el Hospital Son Espases (antiguo Hospital Son Dureta) 1.730 pacientes con infección VIH, de los cuales 94,4% reciben TARV.

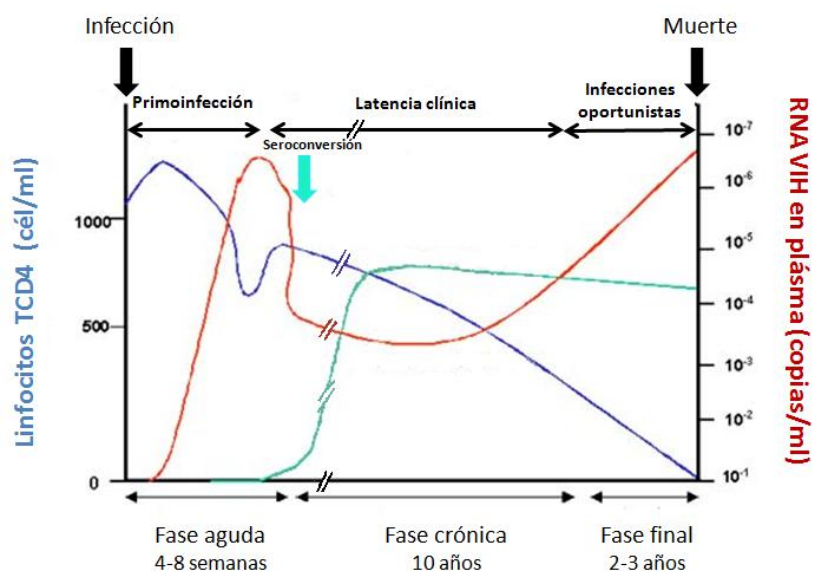
**Tabla 1.** Nuevos diagnósticos VIH por años de 2003 a 2010, en España <sup>(4)</sup>.

Comunidad Autónoma de notificación	Año de diagnóstico								
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
BALEARES	125	129	141	169	131	176	163	149	1.183
CANARIAS	177	205	238	279	294	315	228	200	1.936
CATALUÑA	695	743	686	734	706	720	681	684	5.649
CEUTA	1	2	2	3	1	2	0	0	11
EXTREMADURA	37	32	21	35	41	41	30	37	274
NAVARRA	35	36	32	35	33	27	36	36	270
PAIS VASCO	182	148	157	153	177	200	207	194	1.418
LA RIOJA	41	29	33	29	28	20	21	28	229
GALICIA		209	208	214	214	209	213	164	1.431
ASTURIAS				80	80	120	98	107	485
MADRID					684	838	758	805	3.085
ARAGÓN						106	112	119	337
MELILLA						3	2	1	6
CASTILLA LA MANCHA						88	89	89	266
CASTILLA Y LEON							147	135	282
CANTABRIA							50	42	92
MURCIA							112	117	229
Total	1.293	1.533	1.518	1.731	2.389	2.865	2.947	2.907	17.183

## 2. Cambios en la historia natural

Con la entrada del virus en el organismo se inicia una infección en la que se pueden diferenciar distintas fases relativamente bien definidas y con una duración variable que depende de distintos factores relacionados tanto con el virus como con el huésped. Existen tres fases en las que se puede dividir la historia natural de la infección: la **fase aguda**, que comprende desde el momento de la infección hasta que se produce la seroconversión, la **fase crónica**, que puede ser más o menos sintomática y de duración variable y una **fase final**, a partir del diagnóstico de SIDA (Fig 9). La aparición del TARGA en el año 1996, no solo ha modificado la historia natural de la infección en aspectos virológicos e inmunológicos, sino también disminuyendo la incidencia de infecciones oportunistas (IO) y por lo tanto la morbimortalidad de esta enfermedad <sup>(6)</sup>.

**Fig. 9.** Historia natural de la infección VIH.



1. **Fase Aguda.** Tras la entrada del virus en el organismo, a las 2-4 semanas, en más del 50% de los casos se producirá un cuadro clínico de *infección aguda o primoinfección*, durante la cual el virus se disemina extensamente por los órganos linfoides y el tejido nervioso central. Se caracteriza por la existencia de altos niveles de viremia. La clínica será de intensidad variable y se caracteriza por la presencia de síntomas inespecíficos, similares a los de otras infecciones virales agudas (fiebre, cefalea, adenopatías, mialgias y rash). El diagnóstico de la infección VIH en esta fase requiere la detección del Ag VIH o de la carga viral por PCR (reacción en cadena de polimerasa), ya que no es posible la detección de anticuerpos específicos mediante técnicas serológicas en las primeras semanas. Su paso a infección crónica coincide con la aparición de Ac antiVIH.

Durante mucho tiempo ha existido la controversia de cuando es necesario iniciar el TARV. Dentro de la filosofía de “hit early and hard” <sup>(7)</sup> se ha planteado la posibilidad del inicio del TARGA en fases precoces de la infección para modificar la historia natural. A pesar de la imposibilidad de la erradicación de la infección incluso de la prevención de la creación de reservorios virales, el inicio del TARGA en la infección aguda podría considerarse con el objetivo de preservar la respuesta inmunitaria específica frente al VIH <sup>(8)</sup>, que no es posible cuando se inicia el TARV en la fase crónica de la infección. Sin embargo, dados los problemas derivados del

TARV a largo plazo (pérdida de calidad de vida, toxicidad, y efectos secundarios o desarrollo de resistencias) y la existencia de un descenso en la respuesta de los linfocitos T citotóxicos (CTL) efectores y de memoria específicos frente al VIH durante la supresión de la viremia con el TARV <sup>(9)</sup>, hacen que se esté planteando opciones que puedan permitir interrupciones temporales del tratamiento que permitan el desarrollo de una respuesta suficientemente efectiva del sistema inmunológico frente al virus como para conseguir controlar la infección sin necesidad del tratamiento. En este sentido está dirigida la estrategia de las interrupciones estructuradas de tratamiento que no han funcionado <sup>(10, 11)</sup> o el desarrollo de vacunas terapéuticas. En cualquier caso y con los datos acumulados hasta la fecha no parece probable que esta estrategia sea capaz de alcanzar este objetivo.

2. **Fase crónica.** La infección crónica, con una duración media de 10 años, se caracteriza por niveles de linfocitos CD4 relativamente estables, aunque con tendencia a descender progresivamente. La viremia desciende mucho (aproximadamente 100 veces) y puede hacerse casi indetectable por los métodos convencionales. Sin embargo, esto no excluye la existencia de una tasa de replicación del VIH extremadamente alta en pacientes sin TARV. Aunque disminuye drásticamente la replicación VIH con TARGA, hay estudios que demuestran que persiste a bajo nivel a pesar de cargas virales

plasmáticas extremadamente bajas mantenidas durante largos períodos de tiempo <sup>(12)</sup>.

La velocidad de progresión no es la misma para todos los pacientes. El estudio fMACS mostró que el tiempo de evolución a SIDA en la mayoría, fue de 10-11 años, pero un 20% tuvieron una evolución más rápida (primeros 5 años) y en el otro extremo (12%) no habían alcanzado esta fase de infección pasados 20 años de seguimiento <sup>(13)</sup>. Así pues, quedan definidos tres grandes grupos de “velocidades” de progresión: progresores rápidos (5-10%) progresores típicos (80-90%) y progresores lentos (5-10%).

En los últimos años se han descrito diversos factores que alteran la historia natural de la evolución de la infección VIH. Entre estos se pueden distinguir factores que podríamos definir como externos, factores relacionados con el huésped y factores relacionados con el virus (Tabla 2).

3. **Fase final.** La fase avanzada de la infección o SIDA se caracteriza por un recuento de células CD4 inferiores a 200 células/ $\mu$ l, aumento de la tasa de la replicación viral, descenso de la actividad de los CLT antiVIH, destrucción de la arquitectura linfática, síntomas constitucionales y el desarrollo de infecciones oportunistas (IO) y determinadas neoplasias. La evolución natural de los pacientes cuando alcanzan esta fase es desfavorable, con una supervivencia inferior al 15-30% a los 3 años. No obstante, incluso en esta

fase, el TARGA es capaz de modificar radicalmente la historia natural de la enfermedad. En amplios estudios de cohortes se ha comprobado que reduce de forma espectacular la mortalidad y la necesidad de ingreso hospitalario de los pacientes <sup>(23,24)</sup>, así como la incidencia de IO <sup>(25)</sup> y de sarcoma de Kaposi, si bien esta tendencia no ha sido demostrada en el caso de los linfomas no Hodgkin <sup>(26)</sup>. La introducción del TARGA y la profilaxis contra enfermedades oportunistas (*Pneumocystis jiroveci* (Pc) y *Micobacterium avium*) han reducido también la mortalidad en los pacientes infectados por VIH.

La clasificación, actualmente vigente, de la infección por VIH y que entró en vigor en 1993 <sup>(27)</sup>, se basa en el número de CD4 y la existencia de distintas situaciones clínicas que se incluyen en dos categorías: B y C. La categoría A se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomáticos aunque presenten un cuadro linfadenopático persistente (LGP) (tabla 3).



**Tabla 2.** Factores que alteran la evolución natural del VIH en fase crónica.

<b>Factores externos</b>	Progresión rápida	La coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) ha sido claramente relacionada con un riesgo elevado de progresión de la infección por VIH. <sup>(14)</sup> La infección por VIH-2 aumenta el riesgo de transmisión de VIH-1 y aumenta la tasa de replicación de este último. <sup>(15)</sup>
	Protección	La coinfección con el virus de la hepatitis G se relaciona con una protección frente a la progresión de la infección por VIH. <sup>(16)</sup>
<b>Factores huésped</b>	Progresión rápida	Patrones del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) B35, Cw4 y quizás los alelos B8, han sido relacionados con la enfermedad rápidamente progresiva. <sup>(17)</sup>
	Protección	HLA clase I B27 y B57 favorecen progresión lenta de la enfermedad. <sup>(17)</sup> Los polimorfismos de los correceptores del VIH a nivel de CCR5, CR2, y CXCR4 parecen retrasar la progresión de la enfermedad. <sup>(18)</sup>
<b>Factores relacionados con el virus</b>	Progresión rápida	Capacidad de producción de simcitios: estas cepas tienen una citopatogenicidad aumentada que se traduce en una depleción más rápida de las células T <sup>(19)</sup> Variación antigénica, con la presentación de epítopos no reconocidos por las células T <sup>(20)</sup> La capacidad replicativa del virus puede verse afectada por mutaciones puntuales que emergen ante la presión incompleta de los fármacos. <sup>(21)</sup>
	Protección	Atenuación viral representada por la existencia de una delección en el gen <i>nef</i> que se ha relacionado con una menor capacidad replicativa del VIH-1 y una progresión más lenta de la enfermedad. <sup>(22)</sup>

**Tabla 3.** Clasificación de la infección por VIH y criterios de definición de SIDA para adultos y adolescentes, propuesta por CDC en 1993.

Categoría según cifra de CD4	Categorías clínicas		
	A	B	C (SIDA)
$\geq 500$ cel/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
200-499 cel/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
$\leq 200$ cel/mm <sup>3</sup> (SIDA)	A3	B3	C3

### **3. Aparición de los eventos No SIDA y enfermedades crónicas.**

Desde que en 1996 se introdujo el TARGA la situación inmunológica de estos pacientes, su pronóstico y su calidad de vida ha mejorado considerablemente. La cronicidad de la enfermedad por el VIH han permitido constatar la aparición de una serie de complicaciones crónicas hasta ahora desconocidas, como la hepatopatía crónica, los problemas cardiovasculares y la insuficiencia renal, que en la actualidad constituyen en los países occidentales la causa de muerte de más del 50% de estos pacientes <sup>(28-33)</sup>. El desarrollo de enfermedades pulmonares crónicas en estos pacientes ha sido relativamente poco estudiado y se discute en un apartado posterior.

En la era pre-TARGA, era común que los pacientes fueran diagnosticados de enfermedades definitorias de SIDA antes de la muerte, aumentando con cada enfermedad el riesgo de muerte <sup>(34,35)</sup>. El declive en la presentación de enfermedades que definen el SIDA antes de la muerte no puede explicarse por un aumento en el uso de tratamientos profilácticos específicos, que en general han disminuido en el tiempo <sup>(36)</sup>. La introducción de la TARGA para el tratamiento de pacientes con VIH ha llevado a una disminución dramática tanto en la incidencia de las patologías definitorias de SIDA como en la mortalidad <sup>(37-44)</sup>. La supresión virológica mantenida, permite una disminución en la repleción inmunológica (mayor

recuento CD4), una mejora en la supervivencia y una reducción de los ingresos hospitalarios de estos pacientes <sup>(45)</sup>.

Aunque en términos absolutos, las tasas de mortalidad han disminuido, ha habido un aumento en la proporción de muertes por otras causas o muertes no-SIDA <sup>(46)</sup>. En el estudio EuroSIDA la incidencia de muertes en general (mortalidad global) mostró un descenso del 34% por año. En general, casi el 13% de las muertes en este estudio se produjo en pacientes no-SIDA, pero esta proporción aumentó a más del 27% de los pacientes que murieron en 1998 o años posteriores <sup>(29)</sup>.

Durante este tiempo, se ha observado la aparición de nuevas morbilidades en los pacientes con TARGA que han sido atribuidas al TARV recibido <sup>(47)</sup> junto con otros factores tales como la etapa de la enfermedad por VIH, relacionados con el huésped (edad del paciente, la raza y el sexo) y otros factores <sup>(48,49)</sup>. Dentro de las comorbilidades importantes relacionadas con el TARGA encontramos: lipoatrofia, lipoacúmulo, resistencia a la insulina con la consiguiente hiperglucemia, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, osteopenia, y, con menor frecuencia, hiperlactatemia sintomática <sup>(50-55)</sup>.

Las muertes por otras causas, incluyendo las muertes relacionadas con enfermedades hepáticas (pacientes con hepatitis B o C) y muertes por efectos adversos del TARV son cada vez más frecuentes <sup>(56)</sup>. Además, otras enfermedades crónicas, tales como la diabetes o enfermedades cardiovasculares pueden ser más

evidentes a medida que los pacientes vivan más tiempo <sup>(45,57)</sup>. El fenómeno de las llamadas muertes no-SIDA no es exclusivo de la era TARGA. Históricamente, la muerte antes de un diagnóstico de SIDA se observó principalmente entre los usuarios de drogas inyectables (UDI) y entre los sujetos con hemofilia. La incidencia varía mucho, pero la causa básica de muerte se atribuyó normalmente a las muertes por sobredosis de drogas, suicidios, neumonías, infecciones bacterianas y sepsis, y la enfermedad crónica del hígado <sup>(58-62)</sup>. En el estudio HOPS como resultado de la supervivencia más prolongada, se ha observado la aparición de enfermedades comórbidas como las enfermedades hepáticas (especialmente coinfección con hepatitis viral crónica), hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, y tumores malignos no-SIDA. Observándose que el porcentaje anual de muertes con al menos una causa de muerte no-SIDA aumentó progresivamente con el tiempo, representando más de la mitad de las muertes en 2004 <sup>(30)</sup>. Las tasas de mortalidad por estas causas en los próximos años, es previsible que aumenten ya que los pacientes sobrevivirán más tiempo.

Todas estas observaciones subrayan la necesidad de una mejora en la vigilancia por parte de los médicos, en una atención médica preventiva y la detección precoz de enfermedades comórbidas en todos los pacientes infectados por el VIH que estén recibiendo TARGA.

## 4. EPOC, patogenia e inflamación

### 4.1. Concepto y terminología <sup>(63)</sup>.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad prevenible y tratable con efectos extrapulmonares importantes que pueden contribuir a la gravedad de los pacientes. El componente pulmonar se caracteriza por una limitación al flujo aéreo (LFA) que no es totalmente reversible. La LFA es generalmente progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria anormal en los pulmones, secundaria a la inhalación de gases o partículas nocivas <sup>(64)</sup>. La LFA es causada por una mezcla de anomalías de las pequeñas vías aéreas (bronquiolitis obstructiva) y por la destrucción del parénquima pulmonar (enfisema).

**La bronquitis crónica** se define en términos clínicos por la existencia de tos y expectoración durante más de 3 meses al año, durante más de 2 años consecutivos. La bronquitis crónica por sí sola no es causa de LFA, por lo que es preferible reservar este término para designar el cuadro clínico de aquellos pacientes que no presentan LFA.

**El enfisema** se define en términos anatomopatológicos por el agrandamiento anormal de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, que se acompaña de destrucción de la pared alveolar, sin fibrosis manifiesta. Aunque el

enfisema está presente en la mayoría de los pacientes con EPOC, su diagnóstico no es clínico y su presencia tampoco explica todas las alteraciones fisiopatológicas de la EPOC.

**La prevalencia.** El estudio IBERPOC identificó una prevalencia de EPOC en España del 9,1% de la población adulta, que afecta al 14,3% de los varones y al 3,9% de las mujeres. El estudio IBERPOC es quizá uno de los más citados en la literatura médica mundial sobre la distribución poblacional de la EPOC, y ha servido de modelo para realizar otros estudios epidemiológicos <sup>(65,66)</sup>. Es de prever que sus cifras de prevalencia aumenten bien entrado el siglo XXI. A pesar de que en la actualidad hay más fumadores que en cualquier otro momento de la historia de la humanidad, realmente son los cambios demográficos asociados al envejecimiento que se producen en todo el mundo los que ocasionan el incremento de la EPOC.

**La morbilidad.** Las medidas de morbilidad incluyen tradicionalmente las visitas al médico, las visitas a urgencias y las hospitalizaciones. Aunque las bases de datos de EPOC para estos parámetros son, por lo general, menos fiables que las bases de datos de mortalidad, los limitados datos disponibles indican que la morbilidad de la EPOC aumenta con la edad y es mayor en hombres que en mujeres <sup>(67,68)</sup>. La EPOC en sus primeras etapas (estadios I y II) por lo general no es reconocida, diagnosticada o tratada, y por lo tanto no es incluida como un diagnóstico en los

registros médicos. La morbilidad de la EPOC puede ser afectada por otras comorbilidades <sup>(69)</sup> (por ejemplo, las enfermedades musculoesqueléticas, diabetes mellitus,...) que no están directamente relacionadas con la EPOC pero sin embargo pueden tener un impacto sobre el estado de salud del paciente, o puede interferir con el tratamiento y manejo de la EPOC. En los pacientes con enfermedad avanzada (estadios III y IV), la morbilidad por EPOC pueden ser erróneamente atribuidos a otras condiciones comórbidas.

**La mortalidad.** La EPOC es una de las causas más importantes de muerte en la mayoría de los países. Según la OMS, todos los años provoca la muerte de, al menos, 2,9 millones de personas. Varios estudios <sup>(70-72)</sup> han pronosticado que la EPOC, que ocupó el quinto lugar como causa de muerte en 1990, se convertirá en la tercera causa de muerte en el mundo en 2020. Este aumento de la mortalidad es impulsado por la expansión de la epidemia de tabaquismo y los cambios demográficos en la mayoría de los países, con mayor esperanza de vida.

## 4.2. Factores de riesgo

- a) **Factores genéticos.** Partiendo de la base de que sólo un 15-20 % de los fumadores desarrollan la enfermedad, es lógico pensar que la genética debe jugar un papel importante en la susceptibilidad individual. No obstante, el estudio Framingham sugiere que los factores genéticos contribuyen muy poco en la pérdida de la función pulmonar <sup>(73)</sup>. El factor de riesgo genético mejor documentado es la deficiencia hereditaria de  $\alpha$ 1-antitripsina ( $\alpha$ 1-AT). En 1960 se estableció la relación entre el déficit de  $\alpha$ 1-AT y el enfisema familiar. La tasa de  $\alpha$ 1-AT está determinada genéticamente por el alelo Z y su concentración está marcadamente disminuida en los individuos homocigotos y moderadamente en los heterocigotos. La presencia de un fenotipo homocigoto para el alelo Z es el factor genético más importante para el desarrollo de enfisema. Este rasgo recesivo es muy raro (<1% de los casos) <sup>(74)</sup> y es más frecuente en individuos del norte de Europa <sup>(75)</sup>. Estudios de asociación genética han implicado una variedad de genes en la patogénesis de la EPOC. Sin embargo, los resultados de estos estudios genéticos de asociación han sido en gran parte incoherentes y no se han identificado variantes genéticas que influyan en el desarrollo de la EPOC (diferentes al déficit de  $\alpha$ 1-AT) <sup>(76, 77)</sup>.
- b) **Hiperreactividad bronquial y atopia.** Distintos estudios sugieren que la hiperreactividad bronquial y la atopia pueden ser factores de riesgo individual que aumenten la predisposición a padecer EPOC si estos individuos se



exponen al tabaco o a otros factores ambientales. Dado que esta hipótesis fue formulada por investigadores holandeses, es conocida como la *hipótesis holandesa* del desarrollo de la EPOC. Si bien se ha demostrado que la hiperreactividad bronquial se asocia a mayor declive de la función pulmonar, el papel de la atopia como factor de riesgo de la EPOC es más controvertido <sup>(78,79)</sup>.

- c) **Género.** Estudios realizados en USA <sup>(80,81)</sup> muestran que la prevalencia de la enfermedad es ahora casi igual en hombres y mujeres, lo que probablemente refleja los patrones cambiantes en el consumo de tabaco. Sin embargo en el estudio IBEREPOC se observó una mayor incidencia en los varones (14,3 vs 3,9%) <sup>(65)</sup>.
- d) **Nivel socioeconómico.** Hay estudios que muestran que el riesgo de desarrollar EPOC es inversamente proporcional al nivel socioeconómico <sup>(82)</sup>. No está claro, sin embargo, si este patrón refleja la exposición al tabaco, los contaminantes del aire interior y exterior, el hacinamiento, la mala alimentación y otros factores que se relacionan con bajo nivel socioeconómico <sup>(83, 84)</sup>.
- e) **Neumopatías pediátricas.** Los antecedentes de infecciones respiratorias graves en la infancia se ha asociado con una función pulmonar reducida y con un aumento de los síntomas respiratorios en la edad adulta <sup>(85-87)</sup>. La función pulmonar alcanza el valor máximo a los 20 años y el hecho de no alcanzar este valor máximo puede predisponer al desarrollo de EPOC en la vida adulta. Ello ha llevado a formular la hipótesis de que las infecciones víricas de la infancia

pueden producir hiperreactividad bronquial persistente y asociarse a un mayor deterioro de la función pulmonar en la edad adulta. Sin embargo, la susceptibilidad a las infecciones virales pueden estar relacionados con otros factores, como el peso bajo al nacer, que en sí tiene que ver con el desarrollo de EPOC.

Investigaciones recientes han demostrado una mayor prevalencia de procesos respiratorios agudos en los niños expuestos al tabaquismo pasivo. Aunque se desconoce la influencia de este factor en el desarrollo de EPOC, se estima que el tabaquismo pasivo podría disminuir en un 5% el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) máximo esperado <sup>(88,89)</sup>.

**f) Exposiciones por inhalación.**

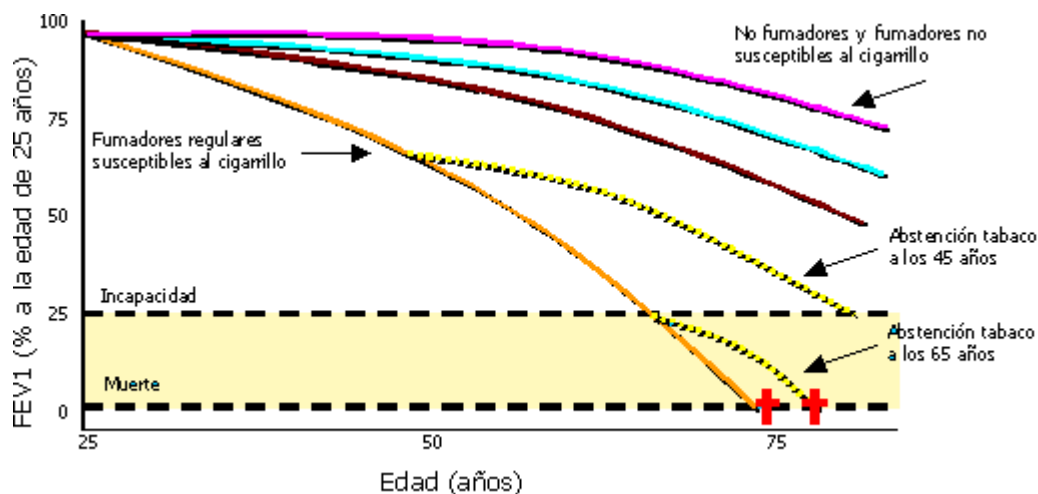
- a. **Consumo de tabaco.** El tabaco desempeña un papel extraordinariamente importante en la EPOC, dado que aproximadamente el 90% de los pacientes son fumadores o lo han sido. Los fumadores de cigarrillos tienen una mayor prevalencia de síntomas respiratorios y anomalías de la función pulmonar, una tasa anual de disminución mayor de  $FEV_1$ , y una mayor tasa de mortalidad por EPOC que los no fumadores (15 veces superior). Los fumadores de pipa y de puros tienen una mayor morbilidad y tasas de mortalidad EPOC que los no fumadores, aunque son más bajas que para los fumadores de cigarrillos <sup>(90)</sup>.

Estudios de seguimiento de la función pulmonar han demostrado que los no fumadores, exentos de cualquier otra enfermedad respiratoria, a partir de los 25 años experimentan una caída en el FEV<sub>1</sub> de unos 35 mL/año, atribuible al envejecimiento natural del pulmón. En los fumadores esta caída es algo superior (50 mL/año). Sin embargo, existe un grupo de fumadores predispuestos a desarrollar EPOC, donde la pérdida de la función respiratoria es notablemente superior, descendiendo el FEV<sub>1</sub> unos 100 mL/año (Fig. 10). Los pacientes que abandonan el consumo del tabaco consiguen reducir el ritmo de deterioro de la función respiratoria, sin llegar a normalizarla por completo y tienen una supervivencia mayor. De estos datos se desprende que si bien prácticamente todos los casos de EPOC están asociados al consumo de tabaco, no todos los fumadores desarrollan una EPOC, ya que sólo el 15-20% de ellos llegan a padecer la enfermedad <sup>(91)</sup>. Los mecanismos que determinan esta distinta predisposición no son bien conocidos. No todos los fumadores desarrollan EPOC clínicamente significativo, lo que sugiere que los factores genéticos deben modificar cada riesgo del individuo <sup>(92)</sup>.

La exposición pasiva al humo del cigarrillo puede también contribuir a los síntomas respiratorios <sup>(93)</sup> y EPOC <sup>(94)</sup> por un aumento de la carga de los pulmones total de partículas y gases inhalados <sup>(95, 96)</sup>. Fumar durante el embarazo también puede representar un riesgo para el feto, al afectar el

crecimiento pulmonar y el desarrollo en el útero y posiblemente el cebado del sistema inmune <sup>(97, 98)</sup>.

**Fig 10.** Descenso de FEV<sub>1</sub> según tabaquismo y susceptibilidad <sup>(91)</sup>.



- b. **Exposición laboral a polvos y productos químicos.** Los trabajadores expuestos a polvo de origen mineral (minas de carbón y de oro, fundiciones) o vegetal (granos, algodón) muestran mayor prevalencia de bronquitis crónica. Asimismo, la exposición a polvo en el lugar de trabajo aumenta el riesgo de padecer una EPOC en los trabajadores que, además, son fumadores <sup>(99)</sup>. Un comunicado publicado por la American Thoracic Society llegó a la conclusión de que las exposiciones ocupacionales representan el 10 al 20% de los síntomas o deterioro funcional consistente con EPOC <sup>(100)</sup>.

c. **Contaminación atmosférica.** El papel de la contaminación atmosférica es difícil de establecer en la actualidad, dado que los niveles de contaminantes son inferiores a los registrados en la primera mitad del siglo. Sin embargo, estudios efectuados en los años sesenta demostraron mayor prevalencia de síntomas respiratorios y de bronquitis crónica en las zonas más contaminadas. En la actualidad, sí está bien establecida una relación entre los niveles de contaminación atmosférica y las exacerbaciones de la EPOC. Por otra parte, la contaminación atmosférica y el consumo de tabaco tienen un efecto sinérgico nocivo sobre la vía aérea, y todo parece indicar que la contaminación atmosférica incrementa el riesgo de los fumadores a desarrollar EPOC <sup>(101)</sup>.

Varios estudios indican que la contaminación en las cocinas y la calefacción de biomasa en viviendas mal ventiladas es un importante factor de riesgo para la EPOC (especialmente entre las mujeres de los países en vías de desarrollo)

(102-105)

### 4.3. Etiopatogenia. Papel de la inflamación en la EPOC.

Al considerar los mecanismos etiopatogénicos de la EPOC es preferible analizar las alteraciones de las distintas estructuras por separado, ya que su etiopatogenia puede ser distinta.

a) **Alteraciones bronquiolares.** Las alteraciones bronquiolares se inician a partir de la lesión del epitelio. El humo del tabaco daña la barrera epitelial y facilita la exposición de las terminaciones nerviosas aferentes y los receptores irritantes a agentes broncoconstrictores y sustancias proinflamatorias. Las células epiteliales también participan en la inflamación bronquial liberando productos derivados del ácido araquidónico y estimulando las fibras nerviosas no adrenérgicas no colinérgicas (inflamación neurogénica). La inflamación bronquiolar es la anomalía morfológica más constante y temprana de la vía aérea en los fumadores. El infiltrado inflamatorio causa engrosamiento de la pared y obstrucción al flujo aéreo. Asimismo, la liberación de mediadores inflamatorios produce la contracción de la musculatura lisa. La cronificación de la inflamación conduce a la fibrosis de la pared y al aumento de la cantidad de músculo liso, que son los principales determinantes del estrechamiento bronquiolar. La inflamación bronquiolar también desempeña un papel importante en la destrucción de los tabiques alveolares peribronquiales y del centro del ácino, hechos característicos del enfisema centrolobulillar.

En la actualidad se acepta que una alteración (ya sea por exceso o por defecto) en la respuesta inflamatoria pulmonar a una variedad de gases nocivos o partículas inhaladas (en su mayoría humo de cigarrillo) es un mecanismo patogénico clave en la EPOC <sup>(106)</sup>. Diversos estudios han demostrado que la respuesta inflamatoria de los pulmones se caracteriza por: 1) aumento del número de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T (Ratio CD4/CD8 bajo); 2) aumento en las concentraciones de citoquinas proinflamatorias, como el leucotrieno (LT)-B<sub>4</sub>, interleucina (IL)-8 y factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , entre otros, y 3) estrés oxidativo causado por la inhalación de los oxidantes (humo de tabaco) y/o la activación células inflamatorias mencionadas anteriormente <sup>(106)</sup>. Así mismo, se observó que existen cambios en la respuesta inflamatoria que pueden ser detectados en la circulación sistémica de estos pacientes, siendo este concepto clave para entender los efectos sistémicos de la EPOC <sup>(107)</sup>. La evidencia sobre la presencia de inflamación sistémica en EPOC puede resumirse en:

- a) Estrés oxidativo elevado: presencia de isoprostano F<sub>2a</sub>-III, un isómero de la prostaglandina, en sangre periférica en pacientes con EPOC y durante las exacerbaciones <sup>(108,109)</sup>
- b) Aumento de células inflamatorias activadas: varios estudios han demostrado alteraciones en diversas células inflamatorias circulantes, incluyendo

neutrófilos y los linfocitos, en la EPOC, aunque los primeros han sido más ampliamente estudiado en estos pacientes. Burnett et al. <sup>(110)</sup> demostraron que los neutrófilos cultivados de los pacientes con EPOC mostraron quimiotaxis mejorada y proteólisis extracelular. En otro estudio, Noguera et al. <sup>(111)</sup> informó de que los neutrófilos circulantes de los pacientes con EPOC producen más ROS (estrés oxidativo), que los de los no fumadores o fumadores sanos, tanto en condiciones basales como después de la estimulación in vitro. Los mismos autores demostraron que el nivel de expresión de la adhesión a la superficie de varias moléculas, en particular de Mac-1 (CD11b), en neutrófilos circulantes fue mayor en los pacientes con EPOC estable que en los controles sanos. Curiosamente, esta diferencia desapareció durante las exacerbaciones de la enfermedad, sugiriendo secuestro pulmonar de neutrófilos en la circulación durante las exacerbaciones <sup>(112)</sup>.

Los linfocitos circulantes han sido menos estudiados que los neutrófilos circulantes en pacientes con EPOC. Sin embargo, hay algunos indicios de una función anormal de los linfocitos en estos pacientes. Saulea et al. <sup>(113)</sup> demostraron que la actividad de la citocromo oxidasa (enzima terminal en la cadena mitocondrial de transporte de electrones) se incrementó en los linfocitos circulantes cultivados de pacientes con EPOC estable, en comparación con controles sanos no fumadores. No se incluyeron en el



estudio fumadores sanos, pero esta anomalía también se ha detectado en los linfocitos circulantes de pacientes con otras enfermedades crónicas inflamatorias, tanto pulmonares (asma bronquial) como extrapulmonares (artritis crónica), lo que sugiere que puede ser un marcador inespecífico de la activación de linfocitos en enfermedades inflamatorias crónicas <sup>(114)</sup>.

El ratio CD4/CD8 bajo es un rasgo característico de la respuesta inflamatoria pulmonar en la EPOC <sup>(115-119)</sup>. Si esta anomalía se refleja en la circulación sistémica no está claro, porque la mayoría de los estudios que han abordado esta cuestión, se han realizado comparando subconjuntos de células T en sangre periférica en pacientes fumadores y no fumadores y no incluyó a pacientes con EPOC <sup>(120-122)</sup>.

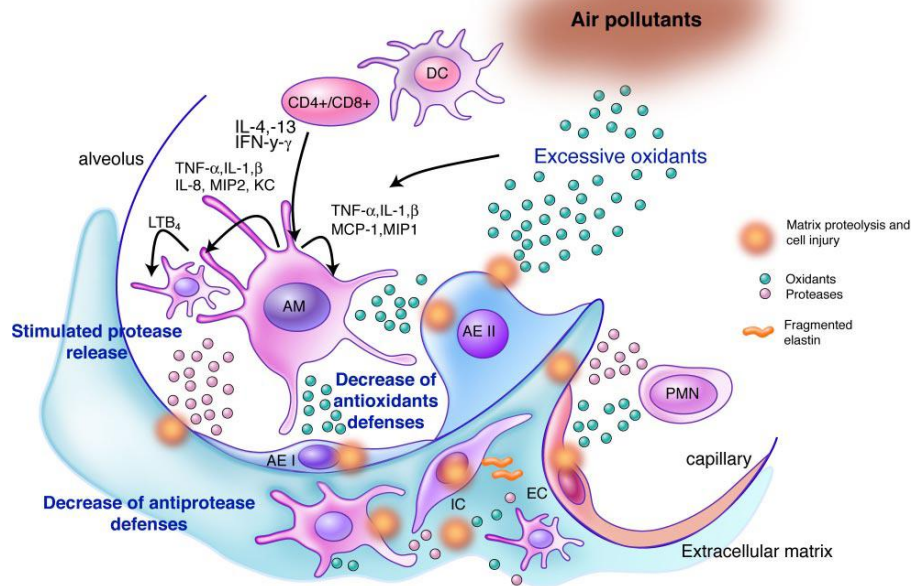
- c) Aumento de los niveles plasmáticos de las citoquinas proinflamatorias: Numerosos estudios han comunicado niveles elevados de citoquinas circulantes y reactantes de fase aguda en la circulación periférica de los pacientes con EPOC. Las anomalías incluyen aumento de las concentraciones de TNF- $\alpha$ , sus receptores (TNFR-55 y TNFR-75), IL-6, IL-8, proteína C reactiva, el lipopolisacárido unidos a proteínas, Fas y el ligando de Fas <sup>(123-127)</sup>. Estas anomalías se observaron en los pacientes clínicamente estables, pero fueron en general más pronunciadas durante las exacerbaciones de la EPOC <sup>(126)</sup>. Es interesante hacer notar aquí que un perfil muy similar de

citoquinas, incluyendo aumento de los niveles de IL-6, IL-1b y de factores de estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), se ha descrito en sujetos sanos durante la nube de polución del sudeste asiático de 1997 <sup>(128)</sup>. Esta observación sugiere que la respuesta inflamatoria pulmonar a las partículas contaminantes atmosféricas (partículas con un 50% de diámetro aerodinámico de 10 µm) también se asocia con un respuesta inflamatoria sistémica, al igual que la observada en los pacientes con EPOC <sup>(126)</sup>.

Los mecanismos de la inflamación sistémica en la EPOC son poco claros, pudiendo encontrar varios diferentes y no excluyentes entre sí. En primer lugar, el hábito tabáquico en sí mismo puede causar, con o sin EPOC asociada, enfermedades en cuya patogenia está implicada la existencia de inflamación sistémica, por ejemplo cardiopatía isquémica. Los fumadores jóvenes e incluso los fumadores pasivos sin EPOC, pueden presentar disfunción endotelial de los vasos sistémicos <sup>(129, 130)</sup> y estrés oxidativo sistémico <sup>(108)</sup>. En segundo lugar, un mecanismo potencial es que el proceso inflamatorio pulmonar en la EPOC es la fuente de la inflamación sistémica en un fenómeno de “spill over” o diseminación desde el órgano hacia el resto de la economía. Las células inflamatorias pulmonares liberan citoquinas inflamatorias, tales como TNF-α, IL-6, IL-1b, proteína inflamatoria 1a y GM-CSF, y un aumento de la producción de oxidantes en la interacción con las

partículas de la atmósfera, células necróticas y otros mediadores inflamatorios <sup>(128)</sup>. Estos mediadores proinflamatorios pueden alcanzar la circulación sistémica y/o contribuir a la activación de células inflamatorias durante el tránsito a través de la circulación pulmonar. Una tercera posibilidad es que algunos de las alteraciones descritas en la circulación periférica de los pacientes con EPOC (por ejemplo, la mayor expresión de varias moléculas de superficie de adhesión de neutrófilos (CD11b) y regulación a la baja de subunidades de proteína G- (Gas) <sup>(112)</sup>) pueden ser la causa, más que la consecuencia de la EPOC. Esta posibilidad se basa en las siguientes observaciones. Sólo un porcentaje de fumadores eventualmente desarrollará EPOC <sup>(91)</sup>, lo que sugiere la participación de otros factores, probablemente genéticos, en la patogénesis de la enfermedad <sup>(131)</sup>. Es posible que las anomalías observadas en los neutrófilos en la EPOC pueden ser la expresión de una predisposición genética que hacen que estas células sean más susceptibles a los efectos del tabaco u otros agentes proinflamatorios. Estas células podrían exhibir una respuesta mayor al mismo grado de estimulación, incluyendo una mayor expresión de moléculas de superficies, lo que facilitaría su secuestro en el sitio de la inflamación <sup>(112)</sup> y un aumento “estallido respiratorio” que aumentaría su potencial perjudicial <sup>(111)</sup>.

**Fig. 11.** Imagen de estimulación de los macrófagos alveolares por la polución y el humo del tabaco, y como se desencadena la respuesta inflamatoria en el alveolo y en la sangre periférica <sup>(132)</sup>.



b) **Enfisema.** La formación de enfisema es un fenómeno complejo en el que participan distintos mecanismos. Todos los fumadores con déficit de  $\alpha$ 1-AT desarrollan EPOC con enfisema panacinar en edades tempranas, indicando que el déficit de antiproteasas tiene un papel relevante en la patogenia del enfisema. Una de las propiedades más importantes de la  $\alpha$ 1-AT es la inhibición de la elastasa, particularmente la derivada de los neutrófilos. En este sentido, se considera que para mantener la arquitectura normal del pulmón es necesario un

balance adecuado entre las enzimas proteolíticas (que destruyen la matriz elástica pulmonar) y las antiproteasas (que la preservan). En la actualidad, la teoría prevaleciente sobre la patogenia del enfisema en los fumadores sugiere que en estos pacientes existe un desequilibrio entre *proteasas* y *antiproteasas*, que se atribuye a una mayor producción de proteasas por los neutrófilos y los macrófagos alveolares. A este desequilibrio también puede contribuir la inactivación de la  $\alpha_1$ -AT, oxidada directamente por el humo del tabaco o, de manera indirecta, por radicales libres de oxígeno producidos por neutrófilos y macrófagos alveolares activados. De todos modos, esta teoría no explica por sí sola todas las alteraciones que se observan en los pacientes con EPOC, por lo que se ha propuesto que otros fenómenos, principalmente de tipo inflamatorio, también participan en la patogenia del enfisema. Los linfocitos son los principales constituyentes de la reacción inflamatoria de las paredes alveolares. Estas células pueden tener importancia en la formación de enfisema, dado que al ser estimuladas producirían mediadores capaces de destruir el parénquima pulmonar. La actividad de los linfocitos también parece estar regulada por la  $\alpha_1$ -AT, por lo que el déficit de esta enzima puede favorecer la activación de linfocitos con actividad citotóxica. A los mecanismos ya señalados cabría añadir el efecto de los *radicales libres de oxígeno*, moléculas contenidas en el humo de tabaco o liberadas por macrófagos activados, que tienen capacidad de degradar la matriz proteica pulmonar y de inactivar la  $\alpha_1$ -AT. El humo del tabaco también

inhibe la *lisiloxidasa*, enzima que cataliza los primeros pasos en la formación de elastina y colágeno y altera el proceso de reparación tras la lesión del tejido pulmonar.

c) **Alteraciones vasculares.** La respuesta normal de la circulación pulmonar a la hipoxia alveolar es la contracción arterial. Este mecanismo permite reducir el flujo sanguíneo en las unidades alveolares hipóxicas y mantener el equilibrio de las relaciones ventilación/perfusión pulmonares. Sin embargo, esta contracción vascular ocasiona hipertensión pulmonar y favorece el desarrollo de cambios morfológicos permanentes en las arterias pulmonares. Por lo que en las fases avanzadas de la enfermedad suelen existir importantes alteraciones en la estructura de los vasos pulmonares (hipertrofia muscular, engrosamiento intimal), que se acompañan de las lesiones del ventrículo derecho características del ***cor pulmonale crónico***.

## 5. Métodos diagnósticos en EPOC/enfisema

El diagnóstico de EPOC se establece sobre la base de la existencia de: *a)* antecedentes de exposición a inhalantes tóxicos (p.ej. consumo de tabaco); *b)* anamnesis compatible, en la que los síntomas principales son disnea, tos y expectoración; *c)* demostración de una alteración ventilatoria obstructiva en el examen de la función respiratoria. En la evaluación clínica de los pacientes con EPOC es importante además considerar los siguientes aspectos: *d)* el grado de reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo; *e)* la presencia de enfisema y su gravedad; *f)* la presencia de hipoxemia e hipercapnia; *g)* la aparición de complicaciones asociadas como hipertensión pulmonar, *cor pulmonale*, desaturaciones nocturnas y poliglobulia, y *h)* la evolución de la enfermedad y el tratamiento empleado.

El enfisema pulmonar está presente en la mayoría de los pacientes con EPOC, aunque su detección clínica es difícil cuando su intensidad es escasa. Los estudios funcionales permiten evaluar la repercusión fisiológica del enfisema, mientras que el examen radiológico, principalmente el efectuado con TC, informa sobre su gravedad y extensión.

### **5.1. Exploración funcional respiratoria.**

El examen de la función pulmonar constituye la base para establecer el diagnóstico de EPOC, cuando existen datos clínicos compatibles, a la vez que permite cuantificar la gravedad del proceso, evaluar la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo y efectuar el seguimiento de la enfermedad. La evaluación inicial de la función pulmonar debe incluir al menos la espirometría forzada. En casos severos de EPOC se recomienda la medición de los volúmenes pulmonares estáticos, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ) y gasometría arterial.

El diagnóstico de LFA se realiza con la espirometría, recomendando el uso de la relación fija post-broncodilatador  $FEV_1/FVC < 0,7$  (volumen espiratorio forzado en 1 sg/capacidad vital forzada) para definir obstrucción al flujo aéreo <sup>(64)</sup>.

La clasificación espirométrica de la gravedad de la EPOC incluye cuatro etapas: etapa I (leve), etapa II (moderado); etapa III (grave), IV etapa (muy grave). Una quinta categoría, etapa 0 (en riesgo), que apareció en el informe de 2001 no se incluye como una etapa de la EPOC, ya que no existe evidencia de que las personas que cumplen con la definición de "riesgo" (tos crónica y producción de esputo, con espirometría normal) necesariamente avancen hacia la etapa I <sup>(64)</sup> (Tabla 4).



**Tabla 4.** Clasificación según la GOLD de la EPOC <sup>(64)</sup>.

		Valores espirométricos	Clínica	Repercusión en el paciente
<b>Estadio I</b>	EPOC leve	FEV1/FVC<0,70  FEV1> 80% del valor teórico	Pueden tener tos crónica y producción de esputo	El individuo es generalmente inconsciente que su función pulmonar es anormal
<b>Estadio II</b>	EPOC moderada	FEV1/FVC<0,70  50%>FEV1<80% del valor teórico	Disnea de esfuerzo y pueden presentar tos y producción de esputo	Pacientes suelen buscar atención médica debido a síntomas respiratorios crónicos o al presentar una exacerbación.
<b>Estadio III</b>	EPOC grave	FEV1/FVC<0,70  30%>FEV1<50% predicho	Disnea mínimos esfuerzos con tolerancia reducida al ejercicio	La disnea y las exacerbaciones repetidas tienen un impacto en la calidad de vida del paciente.
<b>Estadio IV</b>	EPOC muy grave	FEV1/FVC< 0,70  FEV1<30% del valor teórico o FEV1<50% del valor teórico más la presencia de insuficiencia respiratoria crónica	Aparición clínica de <i>cor pulmonale</i> (insuficiencia cardíaca derecha).	La calidad de vida está muy deteriorada y las exacerbaciones pueden ser potencialmente mortales.

La insuficiencia respiratoria se define como un presión parcial arterial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) inferior a 8,0 kPa (60 mm Hg), con o sin una presión parcial arterial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) mayor que 6,7 kPa (50 mm Hg) al nivel del mar.

Los *volúmenes pulmonares estáticos* pueden ser normales o estar aumentados. En los casos con reducción de la FVC, la medición de volúmenes confirmará si ésta (reducción FVC) se debe a atrapamiento aéreo, producido por el cierre de las vías aéreas de pequeño calibre a volúmenes altos, y al aumento del tiempo espiratorio ó a la coexistencia de una enfermedad restrictiva asociada (p.ej. fibrosis pulmonar).. En estas condiciones, el volumen residual (RV) y el cociente

RV/TLC (capacidad pulmonar total) aumentan, pudiendo llegar a valores 2 o 3 veces superiores a los normales. La FRC (capacidad residual funcional) puede estar igualmente aumentada. Algunos pacientes llegan a respirar hasta 2 L por encima de su valor normal, debido a la hiperinsuflación dinámica y a la activación precoz de los músculos inspiratorios durante la espiración. La TLC también puede aumentar, correlacionándose su valor con el grado de gravedad del enfisema y la pérdida de elasticidad pulmonar.

La  $DL_{CO}$  puede ser normal o estar disminuida. Su disminución se atribuye a la pérdida de superficie disponible para el intercambio de gases que ocasiona el enfisema.

La *prueba de esfuerzo (walking test)* proporciona información acerca de la limitación al ejercicio, la magnitud de la disnea, las alteraciones cardíacas que pueden contribuir a la disnea, la aparición de hipoxemia durante el ejercicio y la posible broncoconstricción postejercicio, que sugiere asma bronquial.

## **5.2. Radiología.**

La radiografía de tórax puede ser normal o presentar anomalías mínimas hasta en el 60% de los pacientes. Las alteraciones bronquiales no suelen tener traducción alguna en el examen radiológico. Sin embargo, el enfisema puede modificar sustancialmente la apariencia radiológica del tórax, produciendo cambios en la

aireación del parénquima, la distribución vascular y la configuración del tórax. Estos cambios son manifiestos cuando el enfisema pulmonar es grave. Es posible la existencia de enfisema sin alteraciones en la radiografía de tórax significativas. Los signos radiográficos más sugestivos de enfisema son:

- La *hiperinsuflación*: en la proyección anteroposterior se observa descenso de la posición del diafragma (por debajo del borde anterior de la séptima costilla) y en la proyección lateral se puede observar el aplanamiento o la inversión del diafragma y un aumento del diámetro anteroposterior del tórax, con incremento del espacio aéreo retrosternal superior a 4 cm.
- La *oligohemia*: campos pulmonares hiperclaros y disminución bilateral y simétrica de la trama vascular (afecta preferentemente la periferia del pulmón por lo que las estructuras hiliares aparecen más marcadas)
- La presencia de *bullas*: áreas de hiperclaridad rodeadas de una pared fina.

La TC del tórax proporciona imágenes que definen con mayor precisión los cambios morfológicos producidos por el enfisema. En cortes finos de 1-2 mm se aprecian áreas de baja atenuación y amputación periférica de los vasos. La TC permite, asimismo, detectar de forma sensible las bullas y las áreas con destrucción parenquimatosa extensa, por lo que se ha convertido en una herramienta fundamental en la valoración del enfisema. Aunque existe buena correlación entre la

gravedad del enfisema y la información proporcionada por la TC, el papel de ésta en los estadios iniciales de enfisema no está establecido.

En el momento actual, existen dos formas de valoración de la presencia de enfisema y su gravedad según imágenes obtenidas TC. En un inicio, la valoración de la presencia y la extensión de enfisema pulmonar se realizaba “cualitativamente” mediante una puntuación asignada por el radiólogo <sup>(133-135)</sup>. La presencia de enfisema se considera presente si hay evidencia de bullas, de paredes delgadas y espacios quísticos o disminución anormal de la atenuación, acompañados por disrupción vascular. Cada lóbulo (considerando la llingula como lóbulo independiente) se puntúa individualmente (0 a 4) de acuerdo con la cantidad presente de enfermedad (sin enfermedad presente, <25%, 25-50%, 50-75% o >75% del lóbulo afectado, respectivamente). El resultado enfisema total (tES) se calcula como la puntuación media de los seis lóbulos y se expresa como porcentaje. En la literatura se consideraba la presencia de enfisema pulmonar cuando tES>5% <sup>(133)</sup>. Con los avances en TC, en la actualidad, a través de la utilización de diferentes softwares, existe la posibilidad de una medición cuantitativa (áreas de atenuación). No existe un consenso en el límite de los coeficientes de atenuación (unidades Hunsfield (UH)) ni el tanto por ciento de área que diagnosticaría la presencia de enfisema <sup>(136-140)</sup>. Sin embargo, se considera esencial para el control evolutivo de la enfermedad y para el tratamiento quirúrgico del enfisema.

## 6. EPOC & VIH

Antes de la llegada del TARGA (era pre-TARGA), varios estudios informaron de una prevalencia sorprendentemente alta de enfisema en los pacientes infectados por VIH, y sugiriendo que la infección por el VIH podía aumentar la susceptibilidad de los fumadores a desarrollar enfisema <sup>(141-144)</sup> y la limitación crónica al flujo aéreo (LFA) <sup>(145)</sup>. En un estudio transversal realizado en la era pre-TARGA realizado por Diaz *et al*, <sup>(146)</sup> en 327 pacientes con infección VIH, sin antecedentes de complicaciones pulmonares asociadas a SIDA, se encontró que el 41,6% presentaron disnea, el 40% tos y el 41,9% expectoración. La prevalencia de estos síntomas en el grupo control de 52 personas no infectadas por el VIH, pareados por edad y hábito tabáquico, fue significativamente inferior. En este estudio el tabaco fue el factor predictor de síntomas respiratorios más importante, lo que puede reflejar una mayor susceptibilidad a los efectos del tabaco.

Después de la introducción del TARGA existen pocos estudios que hayan revisado el impacto del VIH sobre la función pulmonar. Sin embargo, varios estudios observacionales han mostrado una mayor prevalencia de síntomas respiratorios, patrón obstructivo en la espirometría, disminución de la DL<sub>CO</sub> y cambios enfisematosos en la TC en la población con infección por el VIH <sup>(147-155)</sup>. En los diferentes estudios se observan diferentes prevalencias de LFA, siendo en la mayoría de ellas superior a la observada en la población VIH-negativa.

La etiopatogenia de la predisposición a desarrollar EPOC en la infección VIH no está clara <sup>(156)</sup>. La mayor prevalencia de los comportamientos de riesgo en la población con infección VIH como el hábito tabáquico, el consumo de marihuana y el uso de drogas por vía parenteral es una de las principales hipótesis propuestas. La mayor susceptibilidad a las infecciones y colonizaciones pueden perpetuar el daño estructural producido por el tabaco. La neumonía y la colonización por *P. jiroveci* se ha relacionado con el desarrollo acelerado de enfisema <sup>(157)</sup>. La propia infección por VIH se asocia a alveolitis linfocítica, con un aumento de los linfocitos CD8+. En modelos animales se ha observado que los linfocitos CD8+ secretan interferon (IFN)-gamma y favorecen el desarrollo de enfisema <sup>(158)</sup>. También se ha observado una disminución de los niveles de antioxidantes y un aumento de los oxidantes a nivel sistémico y pulmonar <sup>(159,160)</sup>. Los estudios de cohortes han encontrado una asociación entre el tratamiento antirretroviral y la EPOC. Sin embargo, no se conoce el mecanismo de esta relación. Se ha propuesto que una disfunción endotelial de los capilares pulmonares podría conllevar una disminución de la difusión <sup>(161)</sup>. Por otra parte, el inicio del tratamiento antirretroviral podría favorecer el desarrollo de una respuesta inflamatoria subclínica sobre organismos que colonicen la vía aérea (como *Pneumocystis*, *micobacterias*) o frente a autoantígenos <sup>(156)</sup>.

Así, la EPOC, el cáncer de pulmón, el asma y la hipertensión pulmonar se están convirtiendo en las comorbilidades pulmonares más comunes de la infección

por el VIH, y estas enfermedades pueden desarrollarse como resultado de factores de riesgo relacionados con el VIH, como la toxicidad de los medicamentos antirretrovirales, la colonización por organismos infecciosos, la viremia del VIH, la activación o disfunción inmune <sup>(162)</sup>.

A pesar de esta evidencia, la evaluación de la función pulmonar no se ha incluido en los grandes estudios multicéntricos destinados a la caracterización de los eventos que no están directamente relacionadas con el SIDA en estos pacientes <sup>(163, 164)</sup>, ni se considera normalmente como parte de la evaluación clínica de rutina a pesar de la disponibilidad de terapia eficaz para LFA <sup>(64)</sup>.

# OBJETIVOS



En pacientes con infección por VIH residentes en la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares (CAIB):

*Principal*

1. Determinar la prevalencia de obstrucción al flujo aéreo

*Secundarios*

1. Determinar la prevalencia y gravedad de enfisema (TC)
2. Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de obstrucción al flujo aéreo y/o enfisema
3. Analizar el valor predictivo de la medición de  $DL_{CO}$  como marcador de enfisema en la TC
4. Determinar la prevalencia de alteraciones funcionales pulmonares merecedoras de tratamiento farmacológico específico (broncodilatadores, corticoides inhalados) en ausencia de sintomatología clínica.
5. Comparar el patrón de respuesta inflamatoria en pacientes con infección VIH y obstrucción al flujo aéreo y/o enfisema.

# MATERIAL Y METODOS

## **Diseño del estudio.**

Estudio transversal y descriptivo.

Teniendo en cuenta que la prevalencia de las anomalías de la función pulmonar en pacientes con VIH oscila entre el 10% <sup>(147)</sup> y el 15% <sup>(142)</sup>, y asumiendo nivel de confianza del 95% y un error de muestreo  $\pm 4\%$ , se estimó necesario un tamaño muestral de 260 pacientes con VIH. Además se consideró una posible pérdida o abandono de pacientes a lo largo del estudio del 10%, por lo que el objetivo final fue reclutar a 285 pacientes.

Los pacientes fueron invitados a realizar, de forma ambulatoria, las determinaciones que se especifican a continuación.

## **Población.**

Los pacientes incluidos fueron reclutados desde la consulta especializada ambulatoria de VIH del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Son Dureta (HUSD) (actualmente Hospital Universitario Son Espases, un centro terciario de referencia sito en Palma de Mallorca). Los pacientes incluidos en el estudio cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión:

- Criterios de inclusión:

- a) Infección por VIH en fase estable (mínimo de tres meses).
- b) Seguimiento de forma regular en Consultas externas del HUSD.
- c) Edad entre 40-69 años.

- Criterios de exclusión:

- a) Enfermedades extra-pulmonares crónicas en estadios terminales (insuficiencia renal crónica <sup>(165)</sup>, insuficiencia cardíaca <sup>(166)</sup>, hepatopatía crónica avanzada <sup>(167)</sup>).
- b) Falta de colaboración.
- c) Supervivencia estimada menor de 1 año o Karnofsky <70.
- d) Embarazo.
- e) Infección oportunista en último mes previo a la inclusión en el estudio.
- f) Resección pulmonar previa.
- g) Tratamiento con corticoides sistémicos, inmunosupresores, quimioterápicos o interferón en momento de la inclusión.

## **Aspectos éticos.**

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) de la CAIB. Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado (ver modelo en Anexo I) tras conocer en detalle los objetivos, metodología y riesgos del estudio.

Para garantizar la anonimización se asignó a cada participante un número de 3 cifras correlativo según su incorporación en el estudio. La correspondencia entre este número y los datos de filiación del participante (nombre y apellidos, iniciales, fecha de nacimiento y/o nº de historia clínica) se mantuvieron separados en un archivo aparte, con acceso exclusivo y seguro únicamente por parte del Investigador Principal, siguiendo la legislación vigente (ley 15/1999 de protección de datos). Las muestras biológicas se codificaron con el mismo número de identificación y el número de laboratorio de recepción.

## **Cronograma de las mediciones.**

La realización del cuestionario clínico estandarizado se realizó en el momento de inclusión en el estudio, aprovechando una cita en consultas externas de rutina (visita 0). Tras la realización del cuestionario, el paciente fue citado (visita

1), para la realización de extracción de sangre, test de embarazo (en orina) en caso de sexo femenino en edad fértil y obtención de esputo inducido. Se intentó que la visita 1 coincidiese con el día previsto para extracción rutinaria de sangre que se realiza cada 3 meses en pacientes en seguimiento por VIH. Tras conocer los resultados del test de embarazo, se citó (visita 2) para la realización de TC y las pruebas funcionales respiratorias completas.

## **Mediciones.**

1. Cuestionario clínico estandarizado en el que se recogieron variables antropométricas, datos demográficos, hábitos tóxicos, antecedentes patológicos, nivel de actividad física, comorbilidades, datos relacionados con VIH y VHC, síntomas clínicos, exploración física (se adjunta muestra de cuestionario en Anexo 2). Cuestionarios St George y escala disnea mMRC.
2. Test de embarazo (a toda mujer en edad fértil).
3. Función pulmonar: La espirometría forzada (antes y después de broncodilatación, tras administración de 400 mg de salbutamol a través de una cámara, de acuerdo con las recomendaciones de la GOLD <sup>(64)</sup>), los volúmenes pulmonares estáticos (por el pletismógrafo corporal a volumen constante) y la capacidad de difusión pulmonar ( $DL_{CO}$ ) (por el método respiración única,

corregido en función de los niveles de hemoglobina y el volumen alveolar (KCO)) se midieron (Elite DL, Medical Graphics, EE.UU.) siguiendo las directrices internacionales <sup>(168)</sup>. Se tomaron los valores de referencia de una población mediterránea <sup>(169, 170)</sup>. La presencia y severidad de LFA se estableció según los criterios GOLD <sup>(64)</sup>. Se consideró anormal una DL<sub>CO</sub> <80% del valor de referencia <sup>(171)</sup>. Los gases arteriales (Siemens Bayer Rapidlab 860, EE.UU.) y la distancia caminada en seis minutos (6-MWT) se determinaron en todos los pacientes siguiendo los estándares internacionales <sup>(172)</sup>.

4. Tomografía computerizada de alta resolución (TC): Los escáneres del volumen total pulmonar se obtuvieron en posición supina en inspiración profunda suspendida con colimación de 64x0.65 mm, una reconstrucción de imágenes cada 2 mm, 120kV y 220 mAs con 64-Slice Philips Brilliance CT. La presencia de enfisema se determinó cuantitativamente por el porcentaje de áreas de baja atenuación por debajo de -950 HU (LLA%), utilizando el software específico de Philips Medical System, como se describió previamente en la literatura <sup>(140)</sup>. Para el análisis, se consideró la presencia de enfisema cuando LAA% > 1% <sup>(140)</sup>. También se evaluó la presencia y la extensión de enfisema pulmonar “cualitativamente” mediante una puntuación por el radiólogo <sup>(133,135)</sup>. El enfisema se consideró presente si había evidencia de bullas, de paredes delgadas y espacios quísticos o disminución anormal de la

atenuación, acompañados por disrupción vascular. Cada lóbulo (n = 6) se puntuó individualmente (0 a 4) de acuerdo con la cantidad presente de enfermedad (sin enfermedad presente, <25%, 25-50%, 50-75% o >75% del lóbulo afectado, respectivamente). El resultado enfisema total (tES) se calculó como la puntuación media de los seis lóbulos y se expresó como porcentaje. Para el análisis, se consideró la presencia de enfisema en un paciente determinado, si tES > 5% <sup>(133)</sup>.

5. Se obtuvo y procesó una muestra de esputo inducido según metodología estándar <sup>(173, 174)</sup> para:

- a. Recuento celular absoluto y porcentual.
- b. PCR de *Pneumocystis jiroveci* (Pc) <sup>(175)</sup> (ver técnica más adelante)
- c. Estudio de inflamación: Las concentraciones de factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , interleuquina (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12 se midieron en el sobrenadante usando citometría de flujo (FlowCytomix, Bender MedSystems, Viena, Austria) <sup>(176)</sup>.

6. Sangre periférica: Después de ayunar durante la noche, las muestras de sangre venosa se recogieron entre 8 y 10 a.m. en tubos con (10 ml) y sin EDTA (30 ml). Estos últimos se centrifugaron inmediatamente. Después de la



centrifugación el suero y el plasma se separó en alícuotas y se almacenó a -80 ° C hasta su análisis, lo que incluye:

- a. Concentración de IL-6, IL-8, IL-10 y TNF por ELISA (Bender MedSystems, Viena, Austria) cuyos respectivos límites de detección fueron 0,08-5PG / ml para IL-6, 0,39-25pg/ml de IL8 y IL10 y 0,31-20pg/ml de TNF- $\alpha$ .
  - b. Proteína C reactiva (CRP) por nefelometría ultrasensible.
  - c. Los títulos séricos de anticuerpos antinucleares (ANA) se cuantificaron por inmunofluorescencia indirecta sobre Hep2 líneas (INOVA. San Diego, EE.UU.). anticuerpos Anti-ENA fueron investigados por ELISA semicuantitativo (INOVA. San Diego, EE.UU.)  
(177, 178).
  - d. Además de estas determinaciones específicas, se realizaron predictores de VIH (linfocitos T CD4 y carga viral) y analítica de sangre basal (determinación de hemograma y bioquímica, incluyendo, glucemia, función renal, función hepática, ...)
7. Ecocardiografía: para explorar la circulación pulmonar en pacientes con DLCO <60% del valor de referencia (n=18), se realizó una ecocardiografía transtorácica 2D (iE33, Philips Medical Systems equipado con una sonda 1-5

MHz (S5-1). Todas las exploraciones fueron realizadas por el mismo ecografista. La presión arterial pulmonar se estimó a partir del gradiente de presión trans-tricuspídeo usando la metodología convencional <sup>(179)</sup>.

## **PCR P. jiroveci.**

### **Extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN)**

El ADN ha sido extraído usando el miniKIT de ADN QIAAMP (Qiagen, Valencia, CA) conforme a las recomendaciones del fabricante. Para evitar la contaminación, realizamos las extracciones de ADN y las amplificaciones en cuartos separados, y se usaron puntas de pipeta con filtro para evitar toda transferencia de reactivo.

### **PCR cuantitativa en tiempo real**

La técnica para la realización de PCR, se ha basado en técnicas validadas en el Hospital Clinic de Barcelona, y usadas en recientes estudios <sup>(175, 180)</sup>. Según la literatura, los *primers* utilizados han sido suministrados por Biosystems Applied (Courtaboeuf, Francia), siendo los siguientes; DHPS-F: 5V GCTTGGTCCAAGTCGCAAAA 3V y DHPS-R: 5V CAGCAGTGCCCCAAATCC 3V. La sonda utilizada también fue suministrada por Biosystems Applied, con la

secuencia VIC en el extremo 5V y la TAMRA en el final de la secuencia 3V, siendo la secuencia completa 5VATTTACAGGGTGTCTTACAGGTGATGTTATGCCAA3V

Las reacciones de PCR a tiempo real fueron realizadas por duplicado, conteniendo 25-  $\mu\text{L}$  TaqManR Universal PCR Master Mix, 0.9  $\mu\text{mol/L}$  de cada *primer*, 0.25  $\mu\text{mol/L}$  de sonda, 2  $\mu\text{L}$  de ADN de muestra, y el agua bidestilada para completar el volumen. Para descubrir la presencia de ADN Humano, añadimos un RNase P primerprobe mix a cada mezcla de reacción (TaqmanR RNase P Detection kit; Applied Biosystems, Foster City, CA), según los datos específicos del fabricante. Cada muestra fue inicialmente desnaturalizada a 95 °C durante 10 minutos y cicladas 45 veces, consistiendo cada ciclo 95 °C durante 15 s y 60 °C durante 60 s.

Cada análisis se realizó con un control positivo. Se utilizó una concentración pura de plásmido de 1006 copias /  $\mu\text{l}$  DHPS proporcionados por la Dra. MJ Alvarez-Martínez y el Dr. J Miró, del Hospital Clinic (Barcelona, España). Para el control negativo se usó agua pura.

## **Análisis Estadístico.**

Las variables cualitativas se expresaron como el recuento de casos por categoría y su frecuencia relativa expresada en porcentajes. Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (SD), cuando se asumió normalidad, o en caso contrario como mediana con su rango intercuartílico (25-75 percentil).

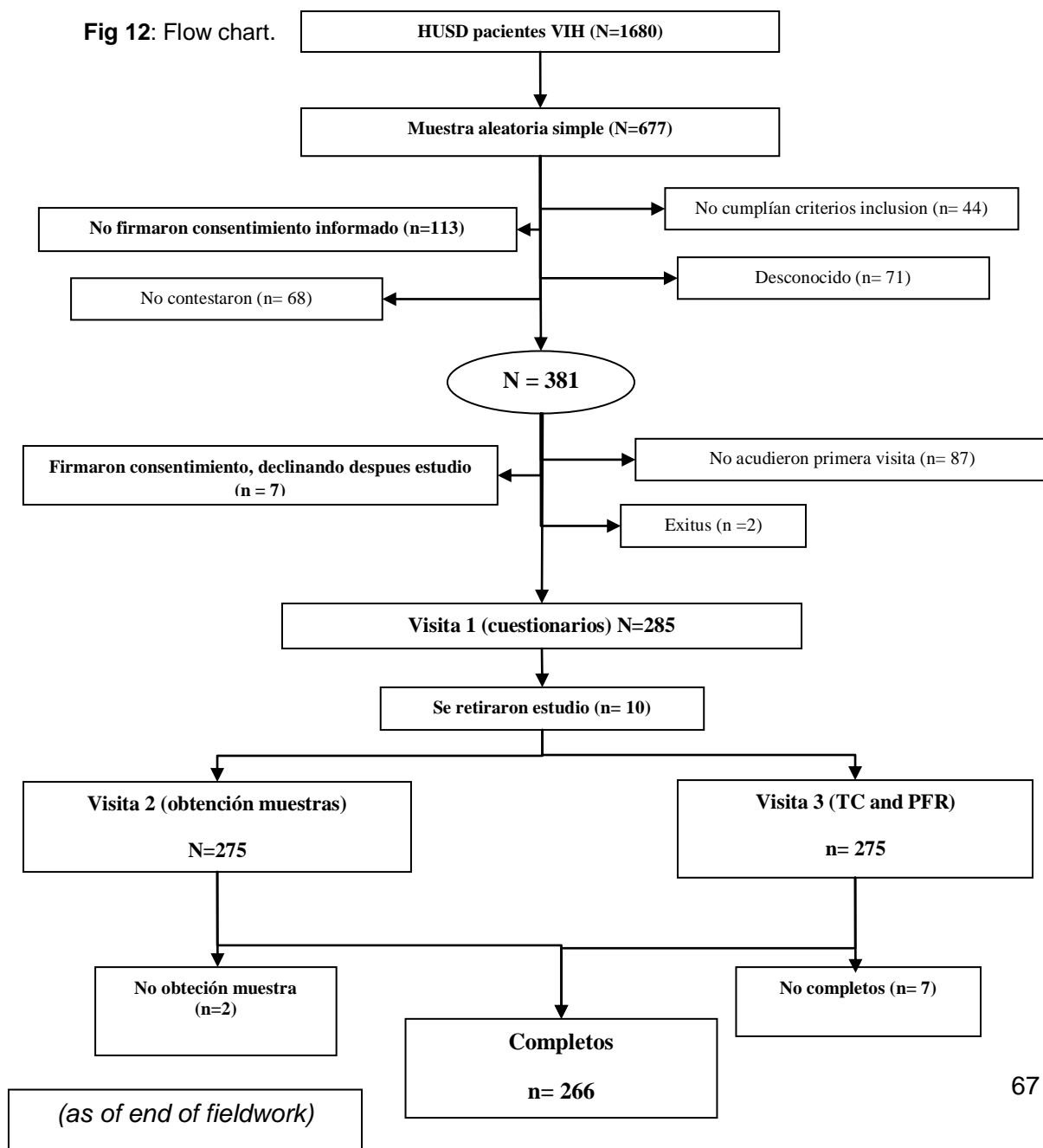
Se compararon las características de los grupos LFA vs No LFA, Enfisema vs No Enfisema, DLCO<80% vs DLCO>80% de la muestra obtenida. Estas comparaciones se llevaron a cabo mediante la prueba t de Student o prueba U de Mann-Whitney, según fue necesario, en el caso de las variables continuas, y mediante la prueba Chi-cuadrado en el caso de las variables categóricas.

Para conocer el riesgo de presentar o no la patología en los grupos anteriormente descritos se realizaron análisis de regresión logística bivariante y multivariante. Se tomaron como variables independientes aquellas que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos patológicos y como variable dependiente la presencia o no de la patología.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EE.UU) para Windows. En todas las pruebas estadísticas el valor de significación estadístico fue de 0.05.

# RESULTADOS

Entre julio de 2008 y marzo de 2010, 285 pacientes VIH+ firmaron el consentimiento informado. Diez de ellos, más tarde, abandonaron el estudio. Así que al final fueron estudiados 275 sujetos (Fig. 12).



## Características clínicas

En la Tabla 5a se muestran las principales características demográficas y las comorbilidades de los pacientes según el género. La mayoría de los participantes fueron varones (78,2%) con una media de edad (48,5 ± 6,6 años). Aproximadamente un 43% de los pacientes presentaban estudios de primaria y la mayoría (87,3%) eran originarios de España. Las mujeres fueron ligeramente más jóvenes y más delgadas.

**Tabla 5.** Características demográficas y comorbilidades de los pacientes.

	<b>Varones</b> (215)	<b>Mujeres</b> (60)	<b>Total</b> (275)
<b>Edad en años</b> , media (SD)	49,2 (±6,9)	46,2 (±5,1)	48,5 (±6,6)
<b>Género</b> , %	78,2	21,8	
<b>Altura en cm</b> , media (SD)	172,5 (±7,3)	158,9 (±6,5)	169,6 (±9,1)
<b>IMC en kg/m<sup>2</sup></b> , media (SD)	24,5 (±3,7)	22,7 (±4,4)	24,1 (±3,9)
<b>Nivel Académico</b> , n (%)			
Ninguno	14 (6,5)	5 (8,3)	19 (6,9)
Primaria	89 (41,4)	29 (48,3)	118 (42,9)
Secundaria	72 (33,5)	22 (36,7)	94 (34,2)
Universidad	40 (18,6)	4 (6,7)	44 (16,0)
<b>Originario de</b> , n (%)			
España	185 (86,0)	55 (91,7)	240 (87,3)
Extranjero	30 (14,0)	5 (8,3)	35 (12,7)
<b>Comorbilidades previas:</b>			
Asma, n (%)	10 (4,7)	4 (6,7)	14 (5,1)
EPOC	13 (6,0)	1 (1,7)	14 (5,1)
Neumonía	66 (30,7)	20 (33,3)	86 (31,3)
Neumonía by <i>P. jiroveci</i>	25 (11,6)	2 (3,4)	27 (9,9)
Tuberculosis	25 (11,6)	4 (6,7)	29 (10,5)
Hepatitis C	75 (34,9)	26 (44,1)	101 (36,9)
Hipercolesterolemia	86 (40,0)	22 (36,7)	108 (39,3)
Diabetes mellitus	32 (14,9)	2 (3,3)	34 (12,4)
Hipertensión arterial	42 (19,5)	2 (3,3)	44 (16,0)

Algunos pacientes refieren un diagnóstico previo de tuberculosis (10,5%), neumonía *Pneumocystis jiroveci* (PcP) (9,9%), neumonía bacteriana (31,3%), asma (5,1%) o EPOC (5,1%). La coinfección por virus de hepatitis C (VHC) estaba presente en 36,9% de los participantes. Casi el 40% de la población estudiada presentaba diagnóstico de hipercolesterolemia. La hipertensión arterial y la diabetes eran menos prevalentes (16% y 12, 4% respectivamente)

En la Tabla 6 se muestran los hábitos tóxicos de los pacientes. Con respecto al consumo de tóxicos, se consideró exconsumidor cuando no se presenta consumo activo del tóxico durante los últimos 6 meses. Con respecto al tabaco, se observó un consumo activo en un 61,5% de los pacientes, mientras que el 25,1 % eran exconsumidores. La media de la dosis total acumulada de tabaco, objetivada como paquetes-año, fue de 30,9 paq-año, siendo el consumo menor en las mujeres.

El consumo de alcohol de forma activa estaba presente en aproximadamente la mitad de los pacientes, siendo en su mayoría consumo leve (87,3%). También se observaron diferencias en el consumo de alcohol, siendo menor en el género femenino.

Con respecto al consumo de otras drogas de abuso, se observó un consumo activo de marihuana de 25,8%, cocaína de 8,7% y solo un paciente mantenía consumo activo de heroína, siendo exconsumidores de cocaína 35,3% y de heroína



31,6%. La vía de administración más frecuentemente usada en el consumo de cocaína y heroína, fue la endovenosa.

**Tabla 6.** Hábitos tóxicos.

	<b>Varones</b> (215)	<b>Mujeres</b> (60)	<b>Total</b> (275)
<b>Tabaco</b> , n (%)			
Nunca	28 (13,0)	9 (15,0)	37(15,3)
Ex	55 (25,6)	14 (23,3)	69 (25,1)
Activo	132(61,4)	37 (61,7)	169 (61,5)
<b>Paquetes-año</b> , media (SD)	32,5 (±19,8)	25 (±12,9)	30,9 (±18,8)
<b>Alcohol</b> , n (%)			
Nunca	55(25,6)	33 (55,0)	88 (32,0)
Ex	49 (22,8)	5 (8,3)	54 (19,6)
Activo	111 (51,6)	22 (36,7)	133 (48,4)
<b>Alcohol grams/day</b> , n (%)			
Leve	97 (86,6)	20 (91,0)	117 (87,3)
Moderado	5 (4,5)	1 (4,5)	6 (4,5)
Severo	10 (8,9)	1 (4,5)	11 (8,2)
<b>Marihuana</b> , n (%)			
No consumo	158 (73,5)	46 (76,7)	204 (74,2)
Activo	57 (26,5)	14 (23,3)	71 (25,8)
<b>Cocaina</b> , n (%)			
Nunca	118 (54,9)	36 (60,0)	154 (56,0)
Ex	77 (35,8)	20 (33,3)	97 (35,3)
Activo	20 (9,3)	4 (6,7)	24 (8,7)
<b>Heroína</b> , n (%)			
Nunca	151 (70,2)	36 (60,0)	187 (68,0)
Ex	63 (29,3)	24 (40,0)	87 (31,6)
Activo	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)

En la tabla 7 se muestran los resultados de la encuesta clínica de sintomatología respiratoria y los resultados del St George. 47% de los pacientes presentaban tos crónica y producción de esputo (bronquitis crónica) y alrededor de

un tercio de ellos se refieren grado I disnea de esfuerzo <sup>(181)</sup>. En general los resultados del St George se encontraban dentro de la normalidad.

**Tabla 7.** Clínica respiratoria.

	<b>Varones</b> (215)	<b>Mujeres</b> (60)	<b>Total</b> (275)
<b>Disnea mMRC</b>			
mMRC 0	148 (69,2)	33 (55,0)	181 (66,1)
mMRC I	53 (24,8)	24 (40,0)	77 (28,1)
mMRC II	12 (5,6)	1 (1,7)	13 (4,7)
mMRC III	1 (0,5)	2 (3,3)	3 (1,1)
mMRC IV	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Criterios de bronquitis crónica</b>	101 (47,0)	27 (45,0)	128 (46,5)
<b>St George</b>			
Total	13,3 (16,4)	16,0 (19,1)	14,0 (17,0)
Clínica	24,3 (20,0)	25,1 (23,2)	24,5 (20,7)
Actividades	15,5 (20,8)	22,9 (25,2)	17,1 (22,0)
Impacto	6,8 (14,1)	7,0 (14,5)	6,9 (14,2)

La media de tiempo de seguimiento para la infección por el VIH antes de entrar en el estudio fue de  $11,9 \pm 5,4$  años. La mediana (rango intercuartílico) de linfocitos T CD4+ en el momento del reclutamiento fue de 541 (392-813) mL<sup>-1</sup>. La mayoría de los pacientes (95,6%) estaban recibiendo TARGA, y la carga viral era indetectable en el 92% de ellos (Tabla 8). Se observó una distribución homogénea respecto a los factores de riesgo de adquisición del VIH, siendo un tercio aproximado para el contagio por UDIs, transmisión HSH y transmisión heterosexual.

**Tabla 8.** Características relacionadas con el VIH, por género.

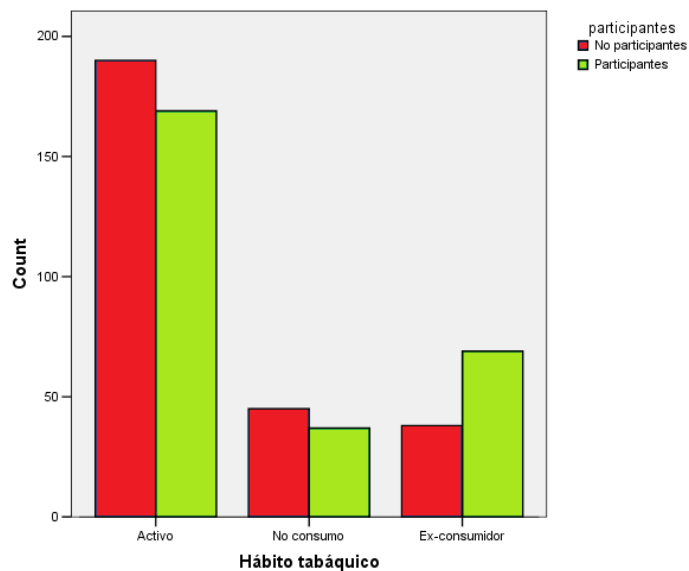
	<b>Varones</b> (n=215)	<b>Mujeres</b> (n=60)	<b>Total</b> (n=275)
<b>Años HIV+,</b> media (SD)	11,7 ( $\pm$ 5,5)	12,8 ( $\pm$ 5,0)	11,9 ( $\pm$ 5,4)
<b>Fase CDC,</b> n (%)			
A	90 (41,9)	26 (43,3)	116 (42,2)
B	57 (26,5)	21 (35,0)	78 (28,4)
C	68 (61,6)	13 (21,7)	81 (29,5)
<b>Grupos de riesgo,</b> n (%)			
Drogas endovenosas	63 (29,3)	24 (40,0)	87 (31,7)
Homosexual	94 (43,7)	0 (0,0)	94 (34,2)
Heterosexual	53 (24,7)	35 (58,3)	88 (32,0)
Transmisión por transfusiones	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,7)
Desconocido	3 (1,4)	1 (1,7)	4 (1,5)
<b>CD4 nadir,</b> mediana	250	291	266
<b>Carga viral zenit Log,</b> media (SD)	4,5 ( $\pm$ 1,0)	4,3 ( $\pm$ 1,0)	4,5 ( $\pm$ 1,0)
<b>Meses con CD4 &lt;200 cél/<math>\mu</math>l,</b> media(SD)	14,1 ( $\pm$ 28,7)	16,1 ( $\pm$ 32,6)	14,8 ( $\pm$ 29,6)
<b>CD4,</b> mediana	542	541	541
<b>Carga Viral indetectable,</b> %	198 (92,1)	55 (91,7)	253 (92)
<b>Recibiendo TARV,</b> n (%)	207 (96,3)	56 (93,3)	263 (95,6)

Se realizó una comparación entre los pacientes que aceptaron participar en el estudio y los que declinaron. Los pacientes que declinaron la realización del estudio fueron más jóvenes, siendo la media de edad para ellos 47,5 ( $\pm$ 6,4) y se observó una mayor participación en personas no originarias de España.

Respecto al hábito tabáquico también se observaron diferencias. Los pacientes participantes fueron más a menudo ex-fumadores, por tanto el porcentaje de fumadores activos fue menor que en los que declinaron participar. Cuando se realizó estudio consumo vs no consumo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Fig 13).

Con respecto al VIH, los pacientes que no participaron en el estudio, eran pacientes con peor control de la enfermedad, mostrando una menor adherencia al TARV, con una mediana menor de CD4 y una mayor carga viral. Con respecto a la comorbilidad, se observó una mayor participación en pacientes que habían presentado neumonías y había sido diagnosticados previamente de EPOC. No se observaron diferencias en la PcP ni en antecedentes de tuberculosis. Los pacientes no participantes presentaron mayor frecuencia de coinfección por el VHC.

**Fig 13.** Diferencias en el consumo de tabaco entre participantes y no participantes



## **Función pulmonar**

En la tabla 9 se muestran los diferentes resultados de las pruebas de función pulmonar realizadas y el walking test, estratificadas por género.

En general, la espirometría forzada, los volúmenes pulmonares y la tolerancia al ejercicio se encontraban dentro del rango normal, mientras que la capacidad de difusión e intercambio de gases se encontraban en el límite de la normalidad. Sin embargo, hubo variabilidad individual sustancial, como se discute más adelante, de modo que un porcentaje importante de los pacientes mostraron valores claramente anormales de la función pulmonar. Los valores espirométricos y la gasometría arterial se conserva mejor en las mujeres, mientras que  $DL_{CO}$  fue similar en hombres y mujeres. A pesar de las diferencias significativas en la distancia 6-MWT, los valores absolutos estaban dentro del rango normal en ambos grupos.

**Tabla 9.** Pruebas de Función Pulmonar, por género.

	<b>Varones</b> (n=215)	<b>Mujeres</b> (n=60)	<b>Total</b> (n=275)
<b>Espirometría:</b>			
Espirometría completa, n	208	60	268
FEV <sub>1-post</sub> en ml, media (SD)	3,6 (±0,7)	2,7 (±0,5)	3,4 (±0,8)
% FEV <sub>1-post</sub> predicho, media (SD)	92,0 (±14,5)	98,4 (±13,8)	93,4 (±15,0)
FVC-post en ml, media (SD)	4,61 (±0,85)	3,31 (±0,52)	4,32 (±0,95)
% FVC-post predicted, media (SD)	93,4 (±13,2)	97,5 (±13,0)	94,3 (±13,2)
Ratio FEV <sub>1</sub> /FVC-post, media (SD)	77,4 (±8,5)	80,7 (±8,1)	78,1 (±8,5)
Ratio FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7 (post), n (%)	41 (19,7)	5 (8,3)	46 (17,2)
Volumen residual, media (SD)	2,3 (±0,8)	1,9 (±0,6)	2,2 (±0,8)
RV (%)	98,7 (±30,7)	99,3 (±33,0)	98,9 (±31,2)
Capacidad pulmonar Total, media (SD)	6,9 (±1,2)	5,3 (±0,8)	6,6 (±1,3)
TLC (%)	95,2 (±13,8)	99,1 (±15,3)	96,1 (±14,2)
Ratio RV/TLC, media (SD)	33,4 (±8,8)	35,7 (±8,5)	33,9 (±8,7)
VA (volumen alveolar), media (SD)	6,3 (±1,1)	4,5 (±0,6)	5,9 (±1,2)
<b>Difusión:</b>			
	213	59	272
% DL <sub>CO</sub> , media (SD)	79,3 (±16,8)	81,1 (±15,4)	79,7 (±16,5)
Patológico si DLCO<80%, n (%)	113 (53,1)	29 (49,2)	142 (52,2)
Hemoglobina (g/dL), media (SD)	15,0 (± 1,3)	13,6 (± 1,4)	14,7 (±1,5)
% KCO, media (SD)	77,6 (±15,6)	78,2 (±13,2)	77,7 (±15,1)
Patológico si KCO<80%, n (%)	122 (57,3)	37 (62,7)	159 (58,5)
<b>Gases arteriales:</b>			
	209	59	268
Pa O <sub>2</sub> in mmHg, media (SD)	81,7 (±11,4)	92,3 (±8,9)	86,4 (±11,3)
Pa CO <sub>2</sub> in mmHg, media (SD)	38,1 (±3,9)	36,5 (±4,0)	38,0 (±3,9)
pH, media (SD)	7,4 (±0,02)	7,42 (±0,02)	7,41 (±0,02)
HCO <sub>3</sub> , media (SD)	25,1 (±15,6)	23,5 (±2,3)	24,7 (±13,8)
P(A-a)O <sub>2</sub>	16,9 (± 10,1)	12,6 (±8,1)	16 (±9,8)
<b>Walking Test:</b>			
	209	58	267
Distancia en m 6-MWT, media (SD)	589,3 (±66,1)	554,6 (±78,2)	581,7 (±70,3)
Sat O <sub>2</sub> antes , media (SD)	96,7 (±1,4)	97,5 (±1,8)	96,9 (±1,5)
Sat O <sub>2</sub> después, media (SD)	96,6 (±1,5)	97,1 (±1,8)	96,7 (±1,6)

**a) Limitación crónica al flujo aéreo (LFA)**

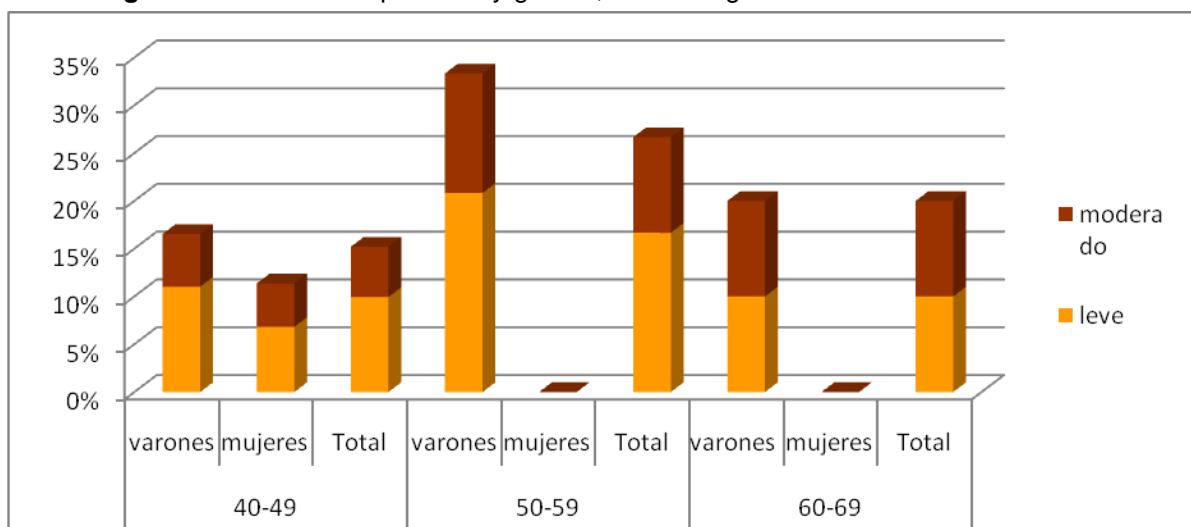
LFA, definido por un FEV<sub>1</sub>/FVC post-broncodilatador <0,7<sup>(64)</sup>, estuvo presente en el 17,2% (IC 95% 12,7-21,7%) de los individuos, sobre todo en los varones (19,7% (12,8 a 23,0%) frente a 8,3% (1,3 a 15,3%), p = 0,051) de las mujeres. Fue leve en el 63% y moderado en el 37%. Ningún paciente tuvo LFA severo.

Sólo 14 pacientes habían sido diagnosticados previamente de EPOC, lo que representa el 5,1% de la población total estudiada y el 30,4% de los pacientes diagnosticados de LFA con espirometría en este estudio. De estos 14 pacientes, sólo 7 (50%) estaban recibiendo tratamiento con fármacos respiratorios (tabla 10 y fig 14).

**Tabla 10.** LFA definido por ratio fijo, por género.

	<b>Male</b> (n=208)	<b>Female</b> (n=60)	<b>Total</b> (n=268)
Ratio FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7 (post), n (%)	41 (19,7)	5 (8,3)	46 (17,2)
<b>Leve</b> (FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70 & FEV <sub>1</sub> > 80% predicho)	26 (63,4)	3 (60,0)	29 (63,0)
<b>Moderado</b> (FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70 & 50% > FEV <sub>1</sub> < 80% predicho)	15 (36,6)	2 (40,0)	17 (37,0)
<b>Severo</b> (FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70 & 30% > FEV <sub>1</sub> < 50% predicho)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Muy Severo</b> (FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70 & FEV <sub>1</sub> < 30% predicted or FEV <sub>1</sub> < 50% predicho e insuficiencia respiratoria)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

**Figura 14.** Distribución por edad y género, de los diagnósticos LFA.



Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con LFA y pacientes sin LFA en la edad ( $50,1 \pm 6,8$  vs  $48,2 \pm 6,6$ ,  $p=0,031$ ), sexo masculino (41 (89,1%) vs 167 (75,2%),  $p=0,040$ ), historia de consumo tabaco (38 (82,6%) vs 125 (56,3%),  $p=0,002$ ) y dosis total acumulada ( $41,5 \pm 23,0$  vs  $27,9 \pm 15,9$ ,  $p=0,000$ ), nivel de leucocitos circulantes ( $7,4 \pm 2,1$  vs  $6,7 \pm 2,3$ ,  $p=0,006$ ) y los neutrófilos ( $4,0 \pm 1,3$  vs  $3,5 \pm 1,8$ ,  $p=0,007$ ) (Tabla 11). El porcentaje de LFA en fumadores fue del 5,4%, ex fumadores del 8,82% y en fumadores activos del 30,4%.



**Tabla 11.** Comparación de los pacientes según la LFA ( $FEV_1/FVC < 0,70$ )

	<b>LFA</b> ( $FEV_1/FVC < 0,70$ )	<b>No LFA</b> ( $FEV_1/FVC \geq 0,70$ )	<b>p valor</b>
<b>Características generales:</b>			
Edad en años	50,1 ( $\pm 6,8$ )	48,2 ( $\pm 6,6$ )	0,031
Género masculino	41 (89,1)	167 (75,2)	0,040
IMC en $kg/m^2$	23,5 ( $\pm 3,4$ )	24,2 ( $\pm 4,0$ )	0,285
Nivel académico			
Ninguno	6 (13,0)	13 (5,9)	0,134
Primaria	21 (45,7)	95 (42,8)	
Secundaria	13 (28,3)	77 (34,7)	
Universidad	6 (13,0)	37 (16,7)	
Nacidos en España	41 (89,1)	194 (87,4)	0,703
<b>Hábitos tóxicos:</b>			
Tabaco			
Nunca	2 (4,3)	35 (15,8)	0,002
Ex-	6 (13,1)	62 (27,9)	
Activo	38 (82,6)	125 (56,3)	
Paquetes-año	41,5 ( $\pm 23,0$ )	27,9 ( $\pm 15,9$ )	0,000
Alcohol consume	24 (52,2)	106 (47,7)	
Alcohol abuso	3 (6,5)	13 (5,9)	
Alcohol (gramos/día)			
Leve	21 (87,5)	93 (87,7)	0,97
Moderado	1 (4,2)	5 (4,7)	
Severo	2 (8,3)	8 (7,5)	
Marihuana			
No uso	29 (63,0)	168 (76,0)	0,06
Activo	17 (37,0)	53 (24,0)	
Cocaína			
Nunca	26 (56,5)	124 (55,9)	0,69
Ex	17 (37,0)	78 (35,1)	
Activo	3 (6,5)	20 (9,0)	
Heroína			
Nunca	30 (65,2)	152 (68,5)	0,60
Ex	16 (34,8)	69 (31,1)	
Activo	0 (0,0)	1 (0,5)	

	<b>LFA</b> (FEV1/FVC < 0,70)	<b>No LFA</b> (FEV1/FVC ≥ 0,70)	<b>p valor</b>
<b>Características relacionadas con VIH:</b>			
Grupo de riesgo			
Drogas intravenosas	16 (34,8)	69 (31,1)	0,76
Homosexual	14 (30,4)	78 (35,1)	
Heterosexual	16 (34,8)	69 (31,1)	
Otras	0 (0,0)	6 (2,7)	
Años con VIH+ (cont.)	11,7 (±5,8)	12,1 (±5,3)	0,795
Fase CDC, n (%)			
A	17 (37,0)	96 (43,2)	0,215
B	11 (23,9)	64 (28,8)	
C	18 (39,1)	62 (27,9)	
CD4 (cont.)	510	557,5	0,255
Carga viral indetectable	43 (93,5)	207 (93,2)	0,954
TARV	46 (100)	212 (95,5)	0,143
CD4 <200 (Meses)	15,3 (±4,0)	15,0 (±2,1)	0,171
Pneumonia por <i>P. jiroveci</i>	3 (6,5)	24 (10,9)	0,376
Hepatitis C	21 (45,7)	78 (35,3)	0,178
Tuberculosis	8 (17,4)	20 (9,0)	0,091
<b>Suero</b>			
Leucocitos	7,4 (± 2,1)	6,7 (± 2,3)	0,006
Neutrofilos	4,0 (± 1,3)	3,5 (± 1,8)	0,007
Linfocitos	2,6 (± 1,2)	2,4 (± 0,8)	0,378
IL-6	0,8 (± 1,3)	0,7 (± 1,4)	0,662
IL-8	3,7 (±3,1)	4,0 (±5,7)	0,857
IL-10	0,5 (±1,3)	0,3 (±1,2)	0,069
TNFα	0,8 (±2,4)	0,3 (±1,3)	0,390
CRP	0,5 (±0,9)	0,4 (±1,0)	0,095
<b>Espuito</b>			
IL-12	0,0 (±0,0)	1,05 (± 8,9)	0,356
IL-10	3945,1 (±7444,9)	2394,5 (± 5066,0)	0,893
IL-8	3285,8 (±4409,8)	2016,6 (±2646,4)	0,116
IL-6	522,4 (±1497,7)	221,1 (±430,6)	0,474
IL-1b	694 (±1867,5)	276,1 (±373,2)	0,493
TNFα	86,5 (± 407,1)	8,6 (±41,8)	0,205
PCR <i>P jiroveci</i>	33 (75,0)	161 (75,9)	0,849

En el estudio bivariado solo se observaron como factores de riesgo estadísticamente significativos, el sexo masculino, la dosis total acumulada de tabaco y los leucocitos circulantes, pero el análisis multivariado mostró que sólo la edad y la exposición al tabaquismo contribuyeron de forma independiente como factor de riesgo para LFA en esta población relativamente joven (Tabla 12). Dada la alta prevalencia y el peso significativo de la historia de tabaquismo en esta población, para explorar la posible contribución de otros factores de riesgo más débiles para LFA en estos pacientes, se realizaron los análisis bivariados y multivariado en pacientes fumadores y exfumadores. La Tabla 12 muestra que, a pesar de que la exposición acumulada de tabaco (paq-año) siguió siendo un factor de riesgo independiente de LFA, en esta subpoblación de pacientes el antecedente de tuberculosis también surgió como un segundo factor de riesgo independiente.

**Tabla 12.** Analisis bivariado y multivariado de las variables asociadas a LFA en pacientes con infección VIH.

	Todos pacientes		Solo fumadores	
	Bivariado	Multivariado	Bivariado	Multivariado
Edad (años)	1,04 (0,99-1,09)	1,06 (1,01-1,11)*	1,06(1,01-1,12)*	1,05 (0,99-1,12)
Género masculino	2,70 (1,01-7,17)*	2,19 (0,79-6,07)	2,54 (0,95-6,84)	
Tabaco	5,32 (1,22-23,15)*	6,38 (1,37-29,73)*	3,14 (1,26-7,83)*	2,94 (1,01-7,92)*
Paquetes-año			1,04 (1,02-1,06)***	1,32 (1,01-1,05)**
Tuberculosis	2,12 (0,87-5,17)	2,23 (0,86-5,78)	2,37 (0,95-6,00)	3,03 (1,13-8,09)**
Leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	1,14 (1,01-1,28)*	1,11 (0,97-1,28)	1,12 (0,99-1,27)	

Los asteriscos indican la significación estadística de las diferencias entre los grupos (\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ )

## **b) Difusión**

La DL<sub>CO</sub> fue anormal (DL<sub>CO</sub><80% del valor de referencia) en el 52,2% de los pacientes (53,1% en hombres y 49,2% mujeres, p = 0,659). Los resultados KCO fueron similares (57,3% en hombres y 62,7% en mujeres, p = 0,551). Los pacientes con valores anormales DL<sub>CO</sub> se caracterizaron por una menor IMC (23,2 ± 3,9 vs 25,1 ± 3,6 kg/m<sup>2</sup>, p=0,001) y una mayor exposición al tabaco (35,0 ± 16,6 vs 26,0 ± 20 paquetes-años., p=0,001). A diferencia de lo observado en la LFA, sin embargo, algunas variables relacionadas con el VIH mostraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes con valores de DL<sub>CO</sub> normal y anormal, este último caracterizado por una mayor prevalencia de consumo de heroína (p = 0,028), estadio C en la clasificación de la CDC (36,6 vs 22,3% , p = 0,002), co-infección por el VHC (44% vs 29, p = 0,014), y una mayor respuesta inflamatoria sistémica, tal como se muestra por un mayor número de leucocitos circulantes (7,1 ± 2,3 vs 6,5 ± 2,2, p = 0,004) y aumento de los niveles séricos de la PCR (valores medios de 0,22 vs 0,12mg/dl, p = 0,004).

Ninguno de los 18 pacientes con DL<sub>CO</sub> <60% de los valores de referencia tenían hipertensión pulmonar (o cualquier otra anomalía vascular pulmonar) por ultrasonografía.

**Tabla 13.** Comparación de los participantes según valores DL<sub>CO</sub>.

	DL <sub>CO</sub> < 80% (N=142)	DL <sub>CO</sub> > 80% (N=130)	p valor
<b>Características Generales:</b>			
Edad en años	48,8 (± 6,7)	48,2 (±6,5)	0,336
Género masculino	113 (79,6)	100 (76,9)	0,596
IMC en kg/m <sup>2</sup>	23,2 (± 3,9)	25,1 (±3,6)	0,000
Nivel académico			
Ninguno	12 (8,5)	7 (5,4)	0,173
Primaria	62 (43,7)	55 (42,3)	
Secundaria	51 (35,9)	42 (32,3)	
Universidad	17 (12,0)	26 (20,0)	
Nacidos en España	124 (87,3)	113 (86,9)	0,874
<b>Hábitos tóxicos:</b>			
Tabaco			
Nunca	13 (9,2)	23 (17,6)	0,045
Ex-	21 (14,8)	47 (36,2)	
Activo	108 (76,1)	60 (46,2)	
Paquetes-año	35,0 (±16,6)	26,0 (± 20,0)	0,000
Alcohol consume	70 (49,3)	61 (46,9)	0,846
Alcohol abuso	10 (7,0)	6 (4,6)	
Alcohol (gramos/día)			
Leve	60 (85,7)	55 (90,2)	0,412
Moderado	3 (4,3)	3 (4,9)	
Severo	7 (10,0)	3 (4,9)	
Marijuana			
No uso	99 (69,7)	103 (79,2)	0,074
Activo	43 (30,3)	27 (20,8)	
Cocaina			
Nunca	76 (53,5)	76 (58,5)	0,718
Ex	53 (37,3)	44 (33,8)	
Activo	13 (9,2)	10 (7,7)	
Heroína			
Nunca	88 (62,0)	97 (74,6)	0,028
Ex	53 (37,3)	33 (25,4)	
Activo	1 (0,7)	0 (0,0)	

	DL <sub>co</sub> < 80% (N=142)	DL <sub>co</sub> > 80% (N=130)	p valor
<b>Características relacionadas con VIH:</b>			
Grupo de riesgo			
Drogas intravenosas	53 (37,3)	33 (25,4)	0,205
Homosexual	41 (28,9)	52 (40,0)	
Heterosexual	45 (31,7)	42 (32,3)	
Otras	3 (2,1)	3 (3,3)	
Años con VIH+ (cont.)	12,5 (± 5,2)	11,3 (±5,6)	0,079
Fase CDC, n (%)			
A	47 (33,1)	66 (50,8)	0,002
B	43 (30,3)	35 (26,9)	
C	52 (36,6)	25 (22,3)	
CD4 (cont.)	505	589,5	0,063
Carga viral indetectable	131 (92,3)	119 (91,5)	0,829
TARV	137 (96,5)	123 (94,6)	0,456
CD4 <200 (Meses)	18,7 (± 34,9)	10,7 (±22,1)	0,123
Pneumonia por <i>P. jiroveci</i>	17 (12,1)	10 (7,7)	0,232
Hepatitis C	62 (44,0)	28 (29,2)	0,014
Tuberculosis	20 (14,1)	9 (6,9)	0,056
<b>Suero</b>			
Leucocitos	7,1 (± 2,3)	6,5 (± 2,2)	0,004
Neutrofilos	3,9 (± 1,8)	3,3 (± 1,7)	0,000
Linfocitos	2,4 (± 0,9)	2,4 (± 0,9)	0,984
IL-6	0,78 (± 1,3)	0,69 (± 1,4)	0,662
IL-8	3,73 (±3,1)	4,05 (±5,7)	0,857
IL-10	0,52 (±1,3)	0,35 (±1,2)	0,069
TNFα	0,76 (±2,4)	0,34 (±1,3)	0,390
CRP	0,47 (± 0,9)	0,39 (± 1,0)	0,095
<b>Esputo</b>			
IL-12	4,5 (± 4,6)	1,1 (± 8,3)	0,607
IL-10	3122,7 (± 6140,8)	2194,2 (±4926,9)	0,148
IL-8	2126,8 (± 3034,2)	2315,3 (± 3051,2)	0,271
IL-6	296,5 (± 759,4)	241,1 (±713,0)	0,214
IL-1b	379,6 (± 1083,0)	309,7 (± 498,1)	0,758
TNFα	36,6 (± 239,6)	6,0 (± 26,2)	0,501
PCR <i>P jiroveci</i>	105 (78,4)	92 (73,0)	0,385

En la Tabla 14 se presenta el análisis bivariado y multivariado de factores de riesgo asociados con la DL<sub>CO</sub> anormal, tanto en la población total de pacientes estudiados y sólo en el subgrupo de fumadores activos y exfumadores. Cuando se realizaron los análisis con todos los participantes, el bajo índice de masa corporal, la alta exposición al tabaco y la infección por VIH avanzada (estadio C) surgen como factores de riesgo independientes, y los resultados cuando solo se analizaron a los fumadores en el análisis, fueron básicamente iguales.

**Tabla 14.** Estudio bivariado y multivariado de DL<sub>CO</sub> anormal.

	Todos pacientes		Solo fumadores	
	Bivariado	Multivariado	Bivariado	Multivariado
IMC, kg/m <sup>2</sup>	0,87 (0,81-0,93)***	0,89 (0,83-0,96)**	0,85 (0,78-0,91)***	0,86 (0,79-0,93)***
Tabaco	3,18 (1,51-6,74)**	2,42 (1,05-5,55)*	4,03 (2,20-7,37)***	2,88 (1,50-5,55)**
Paquetes-año			1,03 (1,01-1,05)***	1,03 (1,01-1,05)**
Heroína	1,80 (1,07-3,03)*	0,85 (0,30-2,47)	1,57(0,91-2,69)	
Clasificación CDC	2,01 (1,18-3,44)*	1,85 (1,02-3,36)*	1,92 (1,07-3,42)*	1,91 (0,99-3,67)*
Hepatitis C	1,88 (1,14-3,11)*	1,56 (0,55-4,37)	1,70 (1,01-2,88)*	2,04 (0,68-6,15)
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μl)	1,14 (1,02-1,28)*	0,99 (0,76-1,28)	1,13 (1,01-1,27)*	1,11 (0,97-1,26)
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> /μl)	1,24 (1,06-1,47)**	1,18 (0,83-1,70)	1,22 (1,03-1,45)*	1,18 (0,83-1,69)

Los asteriscos indican la significación estadística de las diferencias entre los grupos (\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01, \*\*\* p ≤ 0,001)

**c) *Volúmenes pulmonares, gasometría arterial y tolerancia al ejercicio***

Los volúmenes pulmonares estaban dentro de lo normal en todos los pacientes y no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre hombres y mujeres. PaO<sub>2</sub> fue <80 mmHg en 68 pacientes (25,3%) y la media del gradiente alvéolo-arterial de O<sub>2</sub> fue de 16 ± 10 mm Hg. La tolerancia al ejercicio (6-MWT) fue normal en todos los pacientes, sólo un paciente presentó desaturación de oxígeno arterial (al 0,37%) durante los 6 MWT.



## Hallazgos en TC

Se realizó TC de tórax en todos los pacientes, menos en dos individuos (n = 273). Además de enfisema (véase más adelante), en el 38% de los pacientes se observaron otros hallazgos respiratorios: nódulos pulmonares (13,5%), granulomas (13,1%), bronquiectasias (4%), imágenes en vidrio esmerilado (4,4%), infiltrados parenquimatosos (4,4 %) y adenopatías mediastínicas (8%). En el 15,4% de los pacientes se observaron hallazgos extra-pulmonares, encontrándose nódulos hepáticos (1,5%) y adenomas suprarrenales (2,5%), entre otros. Tres pacientes con nódulos pulmonares fueron diagnosticados de cáncer de pulmón (dos adenocarcinomas y un carcinoma escamoso) y fueron adecuadamente tratados. (Tabla 15)

**Tabla 15.** Hallazgos en TC torácico.

	<b>Varones (n=213)</b>	<b>Mujeres (n=60)</b>	<b>Total (n=273)</b>
Otros hallazgos respiratorios, n (%)	81 (38,0)	24 (40,0)	105 (38,5)
Bronquiectasias	10 (4,7)	1 (1,7)	11 (4,0)
Nódulos-masas pulmonares	34 (15,8)	3 (5,0)	37 (13,5)
Facturas costales	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,7)
Fracturas vertebrales	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)
Defectos pleurales	6 (2,8)	3 (5,0)	9 (3,3)
Granuloma(s)	23 (10,7)	13 (21,7)	36 (13,1)
Imagen vidrio deslustrado	10 (4,7)	2 (3,3)	12 (4,4)
Infiltrados infecciosos/inflamatorios	8 (3,7)	4 (6,7)	12 (4,4)
Adenopatías hiliares	4 (1,9)	1 (1,7)	5 (1,8)
Neumatocele	0 (0,0)	1 (1,7)	18 (6,5)

	<b>Varones (n=213)</b>	<b>Mujeres (n=60)</b>	<b>Total (n=273)</b>
Otros hallazgos no-respiratorios, n (%)	38 (17,8)	4 (6,7)	42 (15,4)
Defectos Tiroideos	3 (1,4)	1 (1,7)	4 (1,5)
Defectos en el Timo	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)
Alteraciones mediastino posterior	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)
Adenopatías mediastínicas	21 (9,8)	1 (1,7)	22 (8,0)
Anormalidades hepáticas	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)
Nódulos-Masas hepáticas	3 (1,4)	1 (1,7)	4 (1,5)
Quistes renales	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,7)
Defectos glándulas suprarrenales	6 (2,8)	1 (1,7)	7 (2,5)
Colelitiasis	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)
Otras...	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)

a) *Enfisema cualitativo (tES)*

La prevalencia de enfisema, definida por un tES > 5%, fue del 37,7% (39,9% en hombres y 30,0% en mujeres). Fue leve en el 88,3% y moderado en el 10,7% de los casos. Sólo se observó un caso severo con un tES=50%. Alrededor de dos tercios (66,7%) de los pacientes con TES > 5% tenía LFA ( $p < 0,0001$ ). En promedio, DL<sub>CO</sub> fue menor en pacientes con tES > 5% (71,4% (68,7-74,1) vs 84,9% (82,5-87,3),  $p < 0,0001$ ).

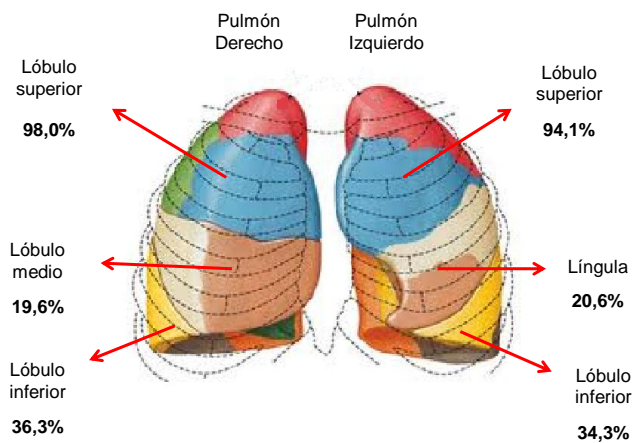
Se observó una distribución de enfisema paraseptal y centrolobulillar similar en las mujeres, siendo predominante el paraseptal en los varones. La localización predominante del enfisema fue en los lóbulos superiores de ambos pulmones, siendo la afectación del pulmón derecho más frecuente.

**Tabla 16.** TC enfisema según tES >5%.

	<b>Varones (n=213)</b>	<b>Mujeres (n=60)</b>	<b>Total (n=273)</b>
Presencia de enfisema	85 (39,9)	18 (30,0)	103 (37,7)
Severidad de enfisema			
Leve	75 (88,2)	16 (88,9)	91 (88,3)
Moderado	9 (10,6)	2 (11,1)	11 (10,7)
Severo	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,0)
Tipo de enfisema			
Centrilobular	57 (67,1)	11 (64,7)	68 (66,7)
Paraseptal	62 (72,9)	11(64,7)	73 (71,6)
Panlobar	5 (5,9)	1(5,9)	6 (5,9)
Localización de enfisema			
Lóbulo superior derecho	83 (97,6)	17 (100,0)	100 (98,0)
Lóbulo medio derecho	19 (22,4)	1 (5,9)	20 (19,6)
Lóbulo inferior derecho	31 (36,5)	6 (35,3)	37 (36,3)
Lóbulo superior izquierdo	79 (92,9)	17 (100,0)	96 (94,1)
Língula	18 (21,2)	3 (17,6)	21 (20,6)
Lóbulo inferior izquierdo	30 (35,3)	5 (29,4)	35 (34,3)

**Figura 15.**

Localización enfisema.



Los pacientes con un tES>5% fueron ligeramente mayores ( $49,3 \pm 6,4$  vs  $47,9 \pm 6,6$  años.,  $p = 0,019$ ), tenían un IMC más bajo ( $23,1 \pm 3,7$  vs  $24,7 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ ), fumadores (79,6% vs 50,6%,  $p < 0,001$ ), tenían una mayor exposición acumulada al tabaco ( $35,7 \pm 17,3$  vs  $27,2 \pm 19,1$  paquetes-años.,  $p < 0,001$ ), y el consumo de alcohol (14,0 vs 3,9% ,  $p = 0,054$ ), marihuana (34 vs 21,2%,  $p = 0,023$ ) y heroína (43,7 vs 24,7%,  $p = 0,003$ ), con mayor frecuencia que aquellos sin enfisema (Tabla 17).

Curiosamente, con respecto a las variables que caracterizan a la infección por VIH, fue más frecuente que fueran usuarios de drogas por vía intravenosa (41,7 vs 25,3%,  $p = 0,042$ ), fueran estadio C de la CDC (38,9 frente a 24,2%,  $p = 0,013$ ) y tenía una historia más larga de la infección por VIH ( $13,0 \pm 5,1$  vs  $11,3 \pm 5,4$  años.,  $p = 0,012$ ). Además, sus niveles de linfocitos CD4 fueron menores (445 (342-762) frente a 608 (457-836) ml<sup>-1</sup>,  $p = 0,000$ ), y co-infección por el VHC fue más prevalente (50,5 vs 28,6%,  $p = 0,000$ ). Por último, la colonización Pc tendían a ser más frecuentes en los pacientes con enfisema (91,8 vs 82,9%), pero las diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p = 0,062$ ).

**Tabla 17.** Comparación de los pacientes según la presencia de enfisema (tES >5%)

	<b>Enfisema (n=103)</b>	<b>No enfisema (n=160)</b>	<b>p valor</b>
<b>Características Generales:</b>			
Edad en años	49,3 (±6,4)	47,9 (±6,6)	0,019
Género masculino	85 (82,5)	128 (75,3)	0,177
IMC en kg/m <sup>2</sup>	23,1 (±3,7)	24,7 (±3,9)	0,001
Nivel académico			
Ninguno	7 (6,8)	12 (7,1)	0,436
Primaria	48 (46,6)	68 (40,0)	
Secundaria	36 (35,0)	58 (34,1)	
Universidad	12 (11,7)	32 (18,8)	
Nacidos en España	95 (92,2)	143 (84,1)	0,433
<b>Hábitos tóxicos:</b>			
Tabaco			
Nunca	2 (1,9)	35 (20,6)	0,000
Ex-	19 (18,4)	49 (28,8)	
Activo	82 (79,6)	86 (50,6)	
Paquetes-año	35,7 (±17,3)	27,2 (±19,1)	0,000
Alcohol (gramos/día)			
Leve	47 (82,5)	70 (90,9)	0,101
Moderado	2 (3,5)	4 (5,2)	0,054
Severo	8 (14,0)	3 (3,9)	(abuso vs uso)
Marihuana			
No uso	68 (66,0)	134 (78,8)	0,023
Activo	35 (34,0)	36 (21,2)	
Cocaina			
Nunca	50 (48,5)	102 (60,0)	0,176
Ex	43 (41,7)	54 (31,8)	
Activo	10 (9,7)	14 (8,2)	
Heroína			
Nunca	58 (56,3)	128 (75,3)	0,003
Ex	45 (43,7)	41 (24,1)	
Activo	0 (0,0)	1 (0,6)	

	<b>Enfisema (n=103)</b>	<b>No enfisema (n=160)</b>	<b>p valor</b>
<b>Características relacionadas con VIH:</b>			
Grupo de riesgo			
Drogas intravenosas	43 (41,7)	43 (25,3)	0,042
Homosexual	28 (27,2)	66 (38,8)	
Heterosexual	30 (29,1)	57 (33,5)	
Otras	2 (1,9)	4 (2,4)	
Años con VIH+ (cont.)	13,0 (±5,1)	11,3 (±5,4)	0,012
Fase CDC, n (%)			
A	33 (32,0)	82 (48,2)	0,013
B	30 (29,1)	47 (27,6)	
C	40 (38,9)	41 (24,2)	
CD4 (cont.)	445 (342-762)	608 (457-836)	0,000
Carga viral indetectable	92 (89,3)	160 (94,1)	0,165
TARV	100 (97,1)	161 (94,7)	0,544
CD4 <200 (Meses)	17,1 (±34,1)	13,4 (±26,5)	0,108
Pneumonia por <i>P. jiroveci</i>	12 (11,7)	15 (8,9)	0,532
Hepatitis C	52 (50,5)	48 (28,6)	0,000
Tuberculosis	14 (13,6)	15 (8,8)	0,229
<b>Suero</b>			
Leucocitos	6,8 (±2,1)	6,8 (±2,2)	0,879
Neutrófilos	3,7 (±1,7)	3,5 (±1,7)	0,306
Linfocitos	2,3 (±0,9)	2,5 (±0,8)	0,021
IL-6	1,16 (±1,8)	0,64 (±1,2)	0,011
IL-8	5,2 (±5,6)	3,7 (±5,2)	0,095
IL-10	0,52 (±1,3)	0,35 (±1,2)	0,013
TNFα	0,54 (±1,8)	0,43(±1,5)	0,606
CRP	0,42 (±0,8)	0,41 (±1,1)	0,432
<b>Espuito</b>			
IL-12	11,37 (±78,0)	1,04 (±8,9)	0,867
IL-10	3493,70 (±7190,1)	2418,85 (±5177,5)	0,642
IL-8	1937,62 (±3136,7)	2209,78 (±2996,8)	0,583
IL-6	375,95 (±1090,6)	248,07 (±636,4)	0,435
IL-1b	589,11 (±1782,3)	281,71 (±433,2)	0,702
TNFα	75,39 (±397,9)	8,22 (±41,34)	0,047
PCR <i>P jiroveci</i>	89 (91,8)	136 (82,9)	0,062

Como se muestra en la Tabla 18, el análisis multivariado identificó la exposición a tabaco y el recuento bajo de CD4 como factores de riesgo independientes para el enfisema en toda la población. Los resultados fueron similares cuando los análisis se realizaron en la subpoblación de pacientes fumadores (activos o exfumadores), apareciendo además de los anteriores dos factores de riesgo más, el bajo IMC y la colonización por *Pc* (Tabla 18).

**Tabla 18.** Estudio bivariado y multivariado tES>5%.

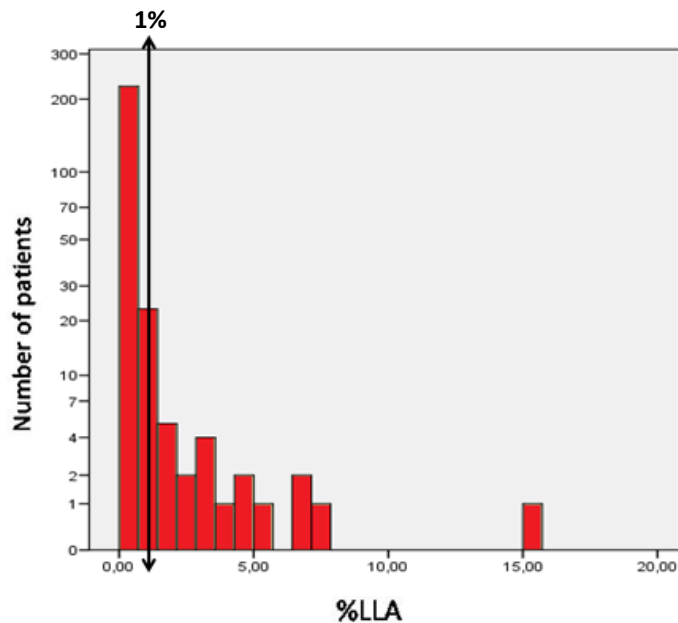
	Todos pacientes		Solo fumadores	
	Bivariado	Multivariado	Bivariado	Multivariado
Edad en años	1,03 (0,99-1,07)		1,01 (1,001-1,090)*	
IMC en kg/m <sup>2</sup>	0,89 (0,83-0,95)***	0,93 (0,86-1,00)	0,90 (0,84-0,97)**	0,94 (0,89-0,98)**
Tabaco	16,69 (3,89-71,61)***	13,04 (2,29-74,10)**	2,46 (1,34-4,53)**	
Paquetes-año			1,02 (1,01-1,04)***	1,03 (1,01-1,05)***
Alcohol (gramos/día)	3,97 (1,01-15,75)*		3,19 (0,80-12,72)	
Marihuana	1,91 (1,11-3,32)*		1,51 (0,86-2,66)	
Heroína	2,36 (1,40-3,99)***		1,84(1,08-3,15)*	
Grupo riesgo (UDIs)	2,12 (1,25-3,57)**		1,64 (0,96-2,81)	
Años con VIH	1,06 (1,01-1,11)*		1,04 (0,99-1,09)	
Clasificación CDC	2,0 (1,17-3,39)**		1,94 (1,10-3,41)*	
CD4, mL-1	0,998 (0,997-0,999)***	0,998 (0,996-0,999)*	0,998 (0,997-0,999)***	0,998 (0,996-0,999)**
Hepatitis C	2,55 (1,53-4,25)***	1,59 (0,89-2,83)	2,01 (1,18-3,41)**	1,74 (0,97-3,13)
PCR (+) <i>P. jiroveci</i>	2,29 (1,00-5,25)*	2,38 (0,96-5,91)	2,29 (0,98-5,38)*	2,96 (1,16-7,6)*

Los asteriscos indican la significación estadística de las diferencias entre los grupos (\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ )

b) *Enfisema cuantitativo (%LAA)*

La Figura 16 presenta la distribución de frecuencia de %LLA en la población estudiada. La prevalencia de enfisema, tal como se define por un %LLA > 1%, fue del 10,5%. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con enfisema tienen valores de %LLA debajo de 5%, lo que indica enfisema leve. Alrededor de un tercio (32,7%) de los pacientes con LLA > 1% tenían LFA ( $p < 0,001$ ).

**Fig 16.** Distribución de frecuencia de %LLA (< -950 HU) en todos los pacientes estudiados. El umbral del diagnóstico se consideró según la bibliografía (1%). Explicaciones en el texto.





De manera similar a los hallazgos obtenidos usando tES, los pacientes con LAA>1% tenían un IMC más bajo ( $22,0 \pm 3,4$  frente a  $24,4 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,003$ ) y una mayor exposición al tabaco ( $38,7 \pm 16,2$  vs  $29,7 \pm 19$  paquetes-año,  $p = 0,005$ ). Curiosamente, de nuevo, varias variables relacionadas con la infección por VIH fueron más prevalentes en los pacientes con enfisema, incluyendo el abuso de heroína (53,6 vs 29,7%,  $p = 0,032$ ), el consumo de drogas por vía intravenosa (50 vs 29,7%,  $p = 0,029$ ), mayor prevalencia del VIH en estadio C (57,1 vs 27,2%,  $p = 0,001$ ) y la coinfección por VHC (57,1 vs 35%,  $p = 0,037$ ) (Tabla 19).

Los factores de riesgo independientes asociados a la presencia de enfisema, evaluada cuantitativamente (LLA%> 1%) fueron de nuevo similares a aquellos identificados cuando se evaluó cualitativamente (tES) e incluyó la exposición al tabaco, IMC bajo y el estadio C del VIH. Estos factores, identificados en la población total de pacientes estudiados, fueron similares a los identificados en el subgrupo de fumadores y ex fumadores (Tabla 20)

**Tabla 19.** Comparación de participantes según la presencia de enfisema (LLA-950 >1%)

	<b>Enfisema (n=28)</b>	<b>No enfisema (n=239)</b>	<b>P valor</b>
<b>Características Generales:</b>			
Edad en años	49,5 (±7,3)	48,3 (±6,5)	0,336
Género masculino	25 (89,3)	182 (76,2)	0,115
IMC en kg/m <sup>2</sup>	22,0 (±3,4)	24,4 (±3,9)	0,003
Nacidos en España	26 (92,2)	207 (86,6)	0,821
<b>Hábitos tóxicos:</b>			
Tabaco			
Nunca	1 (3,6)	35 (14,6)	0,253
Ex-	7 (25,0)	59 (24,7)	
Activo	20 (71,4)	145 (60,7)	
Paquetes-año	38,7 (±16,2)	29,7 (±19,0)	0,005
Alcohol (gramos/día)			
Leve	14 (93,3)	98 (86,0)	0,432
Moderado	1 (6,7)	5 (4,4)	
Severo	0 (0,0)	11 (9,6)	
Marihuana			
No uso	20 (71,4)	178 (74,5)	0,727
Activo	8 (28,6)	61 (25,5)	
Cocaina			
Nunca	12 (42,9)	136 (56,9)	0,242
Ex	14 (50,0)	81 (33,9)	
Activo	2 (7,1)	22 (9,2)	
Heroína			
Nunca	13 (46,4)	168 (70,3)	0,032
Ex	15 (53,6)	70 (29,3)	
Activo	0 (0,0)	1 (0,4)	

	<b>Enfisema (n=28)</b>	<b>No enfisema (n=239)</b>	<b>P valor</b>
<b>Características relacionadas con VIH:</b>			
Grupo de riesgo			
Drogas intravenosas	14 (50,0)	71 (29,7)	0,029
Homosexual	6 (21,4)	86 (36,0)	
Heterosexual	7 (25,0)	77 (32,2)	
Otras	1 (3,6)	5 (2,1)	
Años con VIH+ (cont.)	12,6 (±5,2)	11,9 (±5,4)	0,520
Fase CDC, n (%)			
A	4 (14,3)	107 (44,8)	0,001
B	8 (28,6)	67 (28,0)	
C	16 (57,1)	65 (27,2)	
CD4 (cont.)	411 (374,2-793,5)	567 (412,0-814,0)	0,187
Carga viral indetectable	26 (92,9)	221 (92,5)	1
TARV	28 (100)	228 (95,4)	0,612
CD4 <200 (Meses)	18,7 (25,7)	14,5 (30,3)	0,06
Pneumonia por <i>P. jiroveci</i>	5 (17,9)	22 (9,2)	0,179
Hepatitis C	16 (57,1)	83 (35,0)	0,037
Tuberculosis	4 (14,3)	25 (10,5)	0,522
<b>Suero</b>			
Leucocitos	7,6 (±2,6)	6,6 (±2,0)	0,028
Neutrófilos	4,0 (±2,4)	3,5 (±1,5)	0,397
Linfocitos	2,7 (±1,0)	2,3 (±0,8)	0,079
IL-6	1,0 (±2,1)	0,7 (±1,2)	0,527
IL-8	4,0 (±2,9)	4,0 (±5,6)	0,651
IL-10	0,4 (±0,7)	0,4 (±1,2)	0,126
TNFα	0,7 (±2,3)	0,4 (±1,5)	0,451
CRP	0,5 (±1,1)	0,4 (±1,0)	0,624
<b>Espuito</b>			
IL-12	19,1 (±101,0)	0,98 (±8,6)	0,480
IL-10	2553,4 (±5522,1)	2633,1 (±5637,8)	0,291
IL-8	26994 (±3297,8)	2150,4 (± 3005,3)	0,165
IL-6	377,2 (±1385,2)	258,6 (±629,2)	0,124
IL-1b	357,0 (±773,6)	336,7 (±864,4)	0,724
TNFα	27,4 (±122,7)	19,6 (±178,1)	0,302
PCR <i>P jiroveci</i>	25 (89,3)	182 (86,1)	0,547

**Tabla 20.** Estudio bivariado y multivariado de enfisema (%LLA>1%).

	<b>Todos pacientes</b>		<b>Solo fumadores</b>	
	<b>Bivariado</b>	<b>Multivariado</b>	<b>Bivariado</b>	<b>Multivariado</b>
IMC en kg/m <sup>2</sup>	0,85 (0,75-0,95)*	0,86 (0,77-0,96)**	0,85 (0,76-0,96)**	0,87 (0,77-0,97)**
Paquetes-año			1,02 (1,003-1,04)*	1,03 (1,01-1,05)**
Heroína	2,73 (1,24-6,03)*		2,40 (1,06-5,39)*	
Grupo de riesgo (UDIs)	2,27 (1,07-5,22)*		2,06 (0,92-4,63)	
Clasificación CDC	3,57 (1,60-7,95)**	2,9 (1,3-6,48)**	3,39 (1,49-7,69)**	3,16 (1,33-7,49)***
Hepatitis C	2,47(1,12-5,48)*		2,17 (0,96-4,92)	
Leucocitos	1,20 (1,02-1,42)*	1,16 (0,99-1,36)	1,21 (1,02-1,43)*	

Los asteriscos indican la significación estadística de las diferencias entre los grupos (\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01, \*\*\* p ≤ 0,001)

## Respuesta Inflamatoria

La concentración de los diferentes marcadores inflamatorios determinados en esputo y suero, estratificados de acuerdo a la presencia o ausencia de LFA, bajo  $DL_{CO}$  o enfisema en el TAC, se muestra en la Tabla 21. A pesar de las aparentes diferencias entre los grupos, especialmente en el esputo, debido a la gran variabilidad observada en muchos de ellos, no se alcanzaron significación estadística (Tabla 21). Para obtener una mayor comprensión de estas observaciones, se realizó un análisis alternativo basado en la identificación de un "patrón" de la respuesta. Para este fin, primero se identificaron diferencias de potencial relevancia biológica (~ 2 veces de cambio o más) y, a continuación, se utilizó un código de color para visualizar la dirección de dicha diferencia vs "normal" (es decir, los valores determinados en pacientes sin LFA, con  $DL_{CO}$  normal, o sin enfisema). Usando este enfoque, surgieron varias observaciones de interés (Tabla 21): (1) el esputo fue una fuente más rica de las diferencias que el suero; (2) en el esputo, los pacientes con deterioro de la  $DL_{CO}$  y enfisema tienen una tendencia clara hacia una respuesta inflamatoria mayor, en claro contraste con los pacientes con LFA que parecen tener una respuesta algo roma; y (3) en el suero, las diferencias fueron atenuadas, pero el aumento de la respuesta inflamatoria observada en los pacientes con enfisema en esputo fue observable todavía.

**Tabla 21.** Media ( $\pm$ SD) de las concentraciones de los diferentes biomarcadores inflamatorios determinados en el esputo y el suero, estratificados por la presencia de LFA, DLco<80% ref o enfisema (tES>5%).

	LFA		DLco <80%		Enfisema	
	Ausencia	Presencia	Ausencia	Presencia	Ausencia	Presencia
<b>ESPUTO</b>						
IL-6 (pg/mL)	221,1 ( $\pm$ 430,6)	522,4 ( $\pm$ 1497,7)	241,1 ( $\pm$ 713,0)	296,5 ( $\pm$ 759,4)	248,7 ( $\pm$ 636,4)	375,9 ( $\pm$ 1090,6)
IL-8 (pg/mL)	2016,6 ( $\pm$ 2646,4)	3285,8 ( $\pm$ 4409,8)	2315,3 ( $\pm$ 3051,2)	2126,8 ( $\pm$ 3034,2)	2009,8 ( $\pm$ 2996,8)	1937,6 ( $\pm$ 3136,7)
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	276,1 ( $\pm$ 373,2)	694 ( $\pm$ 1867,5)	309,7 ( $\pm$ 498,1)	379,6 ( $\pm$ 1083,0)	282,7 ( $\pm$ 433,2)	589,1 ( $\pm$ 1782,3)
TNF $\alpha$ (pg/mL)	8,6 ( $\pm$ 41,8)	86,5 ( $\pm$ 407,1)	6,0 ( $\pm$ 26,2)	36,6 ( $\pm$ 239,6)	8,2 ( $\pm$ 41,3)	75,4 ( $\pm$ 397,9)*
IL-12 (pg/mL)	1,05 ( $\pm$ 8,9)	0,0 ( $\pm$ 0,0)	1,1 ( $\pm$ 8,3)	4,5 ( $\pm$ 4,6)	1,4 ( $\pm$ 8,9)	11,4 ( $\pm$ 78,0)
IL-10 (pg/mL)	2394,5 ( $\pm$ 5066,0)	3945,1 ( $\pm$ 7444,9)	2194,2 ( $\pm$ 4926,9)	3122,7 ( $\pm$ 6140,8)	2418,8 ( $\pm$ 5177,5)	3493,7 ( $\pm$ 7190,1)
<b>SUERO</b>						
IL-6 (pg/mL)	0,69 ( $\pm$ 1,4)	0,78 ( $\pm$ 1,3)	0,6 ( $\pm$ 1,1)	0,9 ( $\pm$ 1,5)	0,64 ( $\pm$ 1,2)	1,16 ( $\pm$ 1,8)*
IL-8 (pg/mL)	4,05 ( $\pm$ 5,7)	3,73 ( $\pm$ 3,1)	3,6 ( $\pm$ 3,4)	4,4 ( $\pm$ 6,6)	3,7 ( $\pm$ 5,2)	5,2 ( $\pm$ 5,6)
IL-10 (pg/mL)	0,35 ( $\pm$ 1,2)	0,52 ( $\pm$ 1,3)	0,3 ( $\pm$ 1,0)	0,4 ( $\pm$ 1,3)	0,35 ( $\pm$ 1,2)	0,52 ( $\pm$ 1,3)*
TNF $\alpha$ (pg/mL)	0,34 ( $\pm$ 1,3)	0,76 ( $\pm$ 2,4)	0,5 ( $\pm$ 1,6)	0,4 ( $\pm$ 1,6)	0,43 ( $\pm$ 1,5)	0,54 ( $\pm$ 1,8)
CRP (mg/dL)	0,39 ( $\pm$ 1,0)	0,47 ( $\pm$ 0,9)	0,4 ( $\pm$ 1,3)	0,4 ( $\pm$ 0,7)**	0,41 ( $\pm$ 1,1)	0,42 ( $\pm$ 0,8)
ANA (% pos)	9,6	17,5	10,7	12,8	11,5	12,5
ANCA (% pos)	7,02	10	6,8	8,9	8,4	5,0

IL: interleuquina, TNF $\alpha$ : Factor necrosis tumoral alfa, CRP: Proteína C-reactiva.

Los asteriscos indican la significación estadística de las diferencias entre los grupos (\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ )

## Colonización de *P. Jiroveci* (Pc)

La prevalencia de la colonización Pc fue 85,9%, una cifra que es similar a lo descrito en estudios previos <sup>(150,153,154)</sup>. En cuanto a las características clínicas generales, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los colonizados y no colonizados. Si se observó diferencias en el consumo de tóxicos, siendo las únicas estadísticamente significativas el consumo severo de alcohol y heroína. Con respecto a las características relacionadas con el VIH, solo se observaron diferencias estadísticas, en el estadio CDC y los meses con CD4 < 200 cel/ml. Esta prevalencia no fue diferente en los pacientes de acuerdo a presencia LFA (88,6 vs 85,4%,  $p = 0,811$ ), DL<sub>CO</sub> anormal (88,1 vs 83,3%,  $p = 0,292$ ) o enfisema (tES > 5%) (93,3 vs 84,7%,  $p = 0,157$ ). Igualmente, la concentración de IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-12 y TNF en esputo fue similar en pacientes colonizados y no colonizados. En el suero, sólo la IL-8 ( $4,1 \pm 5,7$  vs  $3,1 \pm 2,0$  pg/ml,  $p < 0,05$ ) y el TNF ( $0,3 \pm 1,5$  vs  $0,9 \pm 2,0$  pg/mL,  $p < 0,05$ ) fueron significativamente diferentes en pacientes con o sin colonización Pc. Sin embargo, las diferencias son pequeñas en términos absolutos y de significación clínica incierta (Tabla 22).

**Tabla 22.** Comparación de los participantes según la colonización por Pc.

	<b>Positivo (N=226)</b>	<b>Negativo (N=37)</b>	<b>p valor</b>
<b>Características Generales:</b>			
Edad en años	48,3 (±6,3)	48,9 (±7,5)	0,956
Género masculino	173 (76,5)	32 (86,5)	0,205
IMC en kg/m <sup>2</sup>	24,1 (±3,9)	24,5 (±3,8)	0,549
<b>Hábitos tóxicos:</b>			
Tabaco			
Nunca	29 (12,8)	5 (13,5)	0,173
Ex-	54 (23,9)	14 (37,8)	
Activo	143 (63,3)	18 (48,6)	
Paquetes-año	29,9 (±17,7)	34,1 (±23,5)	0,332
Alcohol (gramos/día)			
Leve	105 (89,0)	10 (71,4)	0,006
Moderado	3 (2,5)	3 (21,4)	
Severo	10 (8,5)	1 (7,1)	
Marihuana			
No uso	168 (74,3)	27 (73,0)	0,842
Activo	58 (25,7)	10 (27,0)	
Cocaina			
Nunca	124 (54,9)	26 (70,3)	0,117
Ex	82 (36,3)	7 (18,9)	
Activo	20 (8,8)	4 (10,8)	
Heroína			
Nunca	153 (67,7)	28 (75,7)	0,023
Ex	73 (32,3)	8 (21,6)	
Activo	0 (0,0)	1 (2,7)	



	<b>Positivo (N=226)</b>	<b>Negativo (N=37)</b>	<b>p valor</b>
<b>Características relacionadas con VIH:</b>			
Grupo de riesgo			
Drogas intravenosas	72 (31,9)	9 (24,3)	
Otras	154 (68,1)	28 (75,7)	0,444
Años con VIH+ (cont.)	12,2 (±5,3)	9,9 (±6,1)	0,053
Fase CDC, n (%)			
A+ B	153 (67,7)	32 (86,5)	0,020
C	73 (32,3)	5 (13,5)	
CD4 (cont.)	548 (406,0-802,0)	513 (368-825)	0,696
Carga viral indetectable	209 (92,5)	32 (82,5)	0,210
TARV	217 (96,0)	34 (91,9)	0,385
CD4 <200 (Meses)	15,67 (30,3)	5,8 (11,2)	0,042
Pneumonia por <i>P. jiroveci</i>	24 (10,7)	1 (2,7)	0,222
Hepatitis C	84 (37,5)	10 (27,0)	0,269
Tuberculosis	25 (11,1)	4 (10,8)	1,000
<b>PFR y TAC</b>			
LFA, %	88,6	85,1	0,811
Difusión	88,1	83,3	0,292
Enfisema (tEs)	93,3	84,7	0,157
<b>Suero</b>			
Leucocitos	6,8 (±2,2)	6,8 (±2,7)	0,688
Neutrófilos	3,6 (±1,8)	3,4 (±1,6)	0,522
Linfocitos	2,4 (±0,8)	2,6 (±1,3)	0,744
IL-6	0,7 (±1,3)	0,7 (±1,2)	0,605
IL-8	4,1 (±5,7)	3,1 (±2,0)	0,043
IL-10	0,4 (±1,3)	0,2 (±0,3)	0,470
TNFα	0,3 (±1,5)	0,9 (±2,0)	0,043
CRP	0,4 (±1,1)	0,3 (±0,5)	0,380
<b>Espuito</b>			
IL-12	3,3 (±36,5)	0,4 (±2,7)	0,715
IL-10	2765,2 (±5864,1)	2420,6 (±4126,2)	0,340
IL-8	2282,0 (±3164,3)	1872,5 (±2246,5)	0,655
IL-6	286,3 (±793,9)	185,7 (±258,2)	0,985
IL-1b	351,8 (±914,2)	300,8 (±404,2)	0,986
TNFα	21,1 (±183,6)	30,1 (±115,4)	0,822

# DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que las anomalías pulmonares son frecuentes en los pacientes con VIH tratados con TARGA e incluyen limitación del flujo aéreo (17,2%), alteraciones en la difusión ( $DL_{CO}$  baja) (52,2%), y enfisema pulmonar (10,5%-37,7%). También se identifican varios factores de riesgo para estas anormalidades pulmonares, incluyendo la exposición al tabaco y el antecedente de tuberculosis para la LFA, y una serie de variables relacionadas con el VIH (en combinación con la historia de tabaquismo) para el enfisema y  $DL_{CO}$  baja, un factor bien establecido en estudios anteriores.

Estos resultados plantean preguntas acerca de los posibles mecanismos patogénicos, pero, más importante aún, ponen de relieve un problema médico que está presente a menudo sin diagnosticar, y por lo tanto sin tratamiento, en la práctica clínica habitual.

Además, dada la relativamente joven edad de los pacientes ( $48,5 \pm 6,6$  años), los resultados pueden anticipar un problema de salud importante en los próximos años, cuando estos individuos envejezcan, debido a la eficacia del TARGA.

## Estudios previos

En 1992, Díaz *et al* fueron los primeros en demostrar que el enfisema está a menudo presente en pacientes con infección por el VIH, en ese momento no tratados con TARGA <sup>(141,142)</sup>. Después de la llegada del TARGA, varios estudios han revisado el tema, la mayoría en los últimos años. Crothers *et al* <sup>(147)</sup> demostraron en 2006 que la prevalencia de EPOC en pacientes con VIH tratados con TARGA no fue significativamente diferente de la observada en los sujetos control no VIH (10% vs 9%,  $p=0,4$ ); pero el diagnóstico de EPOC lo basaron en el sistema de codificación CIE-9 y no en la espirometría. George *et al* en 2009 <sup>(149)</sup>, empezó a usar la espirometría para diagnóstico de EPOC en VIH. Mostraron una prevalencia alta de síntomas respiratorios en los pacientes VIH (31%) y, con respecto a LFA, la prevalencia variaba según el método usado. Cuando se valoró LFA según el FEV<sub>1</sub>/FVC inferior al límite inferior a la normalidad ajustado por la edad, la prevalencia fue de 8,6% y al usar el FEV<sub>1</sub>/FVC <0,7, la prevalencia fue de 6,8%. En este estudio, la mayoría de los pacientes diagnosticados de EPOC estaban en estadio I de la GOLD (62,5%). En nuestro estudio la prevalencia LFA fue bastante mayor (17,3%), pero en el 63% de los pacientes que se diagnosticaron, estaban también en estadio I de la GOLD. En el estudio de George, la LFA se asoció con la edad avanzada, mayor dosis acumulada de tabaco (paquetes-años), antecedentes de neumonías bacterianas y el uso de TARGA <sup>(149)</sup>. Gingo *et al* en 2010 <sup>(150)</sup>, mostró

que LFA estaba presente en una alta proporción de los pacientes VIH tratados (21%). En este estudio los factores de riesgo para presentar LFA fueron dosis acumulada de tabaco (paquetes-año), el consumo de drogas por vía intravenosa y el uso de TARV. Es importante destacar que este estudio también mostró por primera vez una alta prevalencia (64,1%) de alteración en los valores de DL<sub>CO</sub>, similar a la hallada en nuestra población, incluso en pacientes no fumadores (47%)<sup>(150)</sup>. En nuestro estudio, sin embargo, la alteración de la difusión en población no fumadora fue del 9,2 % y en exfumadores del 14,8%. Cui *et al* en 2010, volvió a demostrar que los síntomas respiratorios son muy frecuentes en los pacientes con infección por VIH (51%) y lo asoció al consumo de tabaco y al uso de TARGA. Pese que mostraron una alteración espirométrica en un 20% de los casos, solo se observó una prevalencia de 3,4 % de EPOC. La presentación del deterioro de FEV<sub>1</sub> se asoció a la dosis total acumulada de tabaco, el sexo masculino, la raza diferente a la blanca y presentar un patrón restrictivo espirométrico<sup>(151)</sup>. Crothers *et al* en 2011, demostraron que la EPOC es altamente prevalente en la cohorte de veteranos de los pacientes con VIH de EEUU tratados con TARGA, a pesar de que el diagnóstico se basa de nuevo en los códigos de CIE-9<sup>(148)</sup>. Hirani *et al* en 2011<sup>(152)</sup>, observó una espirometría normal en el 69% de los pacientes estudiados, mientras un 16,3 % tenían una espirometría obstructiva (FEV<sub>1</sub>/FVC <0,7), nuevamente un porcentaje muy similar al observado por nosotros. Según el consumo de tabaco, se observó que en pacientes no fumadores la prevalencia de LFA fue de 13,6% (en

pacientes sin VIH es de 3,2%), mientras en los pacientes fumadores fue de 18,5%. La alta prevalencia de EPOC en pacientes VIH positivos no fumadores ha sugerido a estos autores una posible asociación entre la infección por el VIH y el desarrollo de EPOC. En nuestro estudio la prevalencia de LFA en no fumadores fue mucho menor (5,4%), mientras que en fumadores activos fue del 30,4%, siendo la variable que mejor explica la presencia de la LFA con una Hazrd ratio (HR) de 6,4. La LFA se asoció con la mayor edad, el tabaquismo y los antecedentes de PcP. Drummond *et al* en 2012 <sup>(153)</sup>, realizó un estudio transversal en un subconjunto de pacientes de la cohorte de UDIs de Baltimore con 1077 participantes. Los participantes completaron un cuestionario modificado de la Sociedad Americana Torácica y el cuestionario de disnea Medical Research Council (MRC) para evaluar los síntomas respiratorios (tos, flemas, sibilancias y disnea), y se realizó espirometría. De 974 participantes, 835 (86%) eran fumadores y 288 (29,6%) estaban infectados por el VIH. La prevalencia de la LFA ( $FEV_1/FVC < 0.70$ ) fue del 15,5%, y no fue diferente en el grupo de infectados por el VIH. Tampoco observaron una asociación de la LFA con el estadio del VIH o los recuentos de CD4, sin embargo, si se observó asociación de LFA con cargas virales más altas. Mientras que el VIH no empeora la tos, la presencia de flemas o sibilancias, el VIH aumenta significativamente la disnea moderada (pero no grave) en los individuos con status de LFA similar. Nuestros resultados muestran de forma global, que un 28,1% mostraban una disnea grado I según la mMRC, solo un 4,7 grado II y 1,1 grado III. Sin embargo al desglosarlo por

sexo, se observó que un 40,0% de las mujeres referían disnea grado I, encontrando diferencias estadísticamente significativas con los varones y presentando una prevalencia mucho menor de LFA. Kristoffersen *et al* 2012 <sup>(154)</sup> realizó el único estudio prospectivo publicado hasta el momento, con un seguimiento de 4,4 años. 48% eran fumadores y 97% estaban en TARGA. Observaron una prevalencia de LFA de 10% ( $FEV_1/FVC < 0.7$ ) al inicio del estudio, que aumentó hasta el 19% 4,4 años después. La alteración de la  $DL_{CO}$  fue común al inicio del estudio (40%) y se mantuvo constante durante todo el estudio. Madeddu G *et al* 2012 <sup>(155)</sup>, realizaron un estudio transversal donde se incluyeron consecutivamente 111 pacientes infectados por VIH y 65 controles sanos (no infectados VIH) pareados por edad, sexo y tabaquismo. Los pacientes infectados por el VIH tenían una prevalencia significativamente más alta de cualquier síntoma respiratorio, tos y disnea, siendo esto una constante en casi todos los estudios publicados hasta el momento y siendo similar a los resultados obtenidos por nuestro estudio. Se observó una prevalencia significativamente mayor de EPOC en los pacientes infectados por VIH en relación con los controles VIH-negativos ( $p = 0,008$ ). Como factores de riesgo, para los síntomas respiratorios fueron el consumo activo de tabaco y el antecedente de neumonía bacteriana. Para la LFA el único factor de riesgo identificado fue el tabaquismo activo. El uso de TARGA no se asoció ni con la aparición de síntomas respiratorios ni con la presencia de EPOC.

En definitiva, una serie de estudios previos ya han demostrado que las alteraciones de la función pulmonar en forma de LFA son frecuentes en pacientes infectados por el VIH. Nuestros resultados confirman algunas de las observaciones anteriores y gracias a la combinación de la caracterización cuidadosa de la función pulmonar con imágenes, las determinaciones microbiológicas e inflamatorias en la misma cohorte de pacientes, permite adelantar algunas hipótesis en la patogenia de la EPOC y del enfisema en estos pacientes.

La colonización/infección por Pc es frecuente en pacientes con VIH, particularmente en aquellos pacientes que fuman <sup>(182)</sup>. Varios estudios han informado de que en pacientes seronegativos (VIH negativos) con EPOC, la colonización Pc es también frecuente <sup>(183)</sup>, y que la colonización por Pc se asocia con un aumento de la respuesta inflamatoria, una disminución más rápida de la función pulmonar, y con una LFA más severa <sup>(183,184)</sup>. En nuestro estudio no observamos diferencias en la LFA entre colonizados y no colonizados y la mayoría de pacientes no seguía profilaxis con cotrimoxazol. Se observó una tendencia de mayor colonización en los pacientes con enfisema (según tES), pero no llegó a la significación estadística (ver Tabla 17). Sin embargo, si fue un factor de riesgo independiente estadísticamente, en la población fumadora para la presentación de enfisema (ver tabla 18).



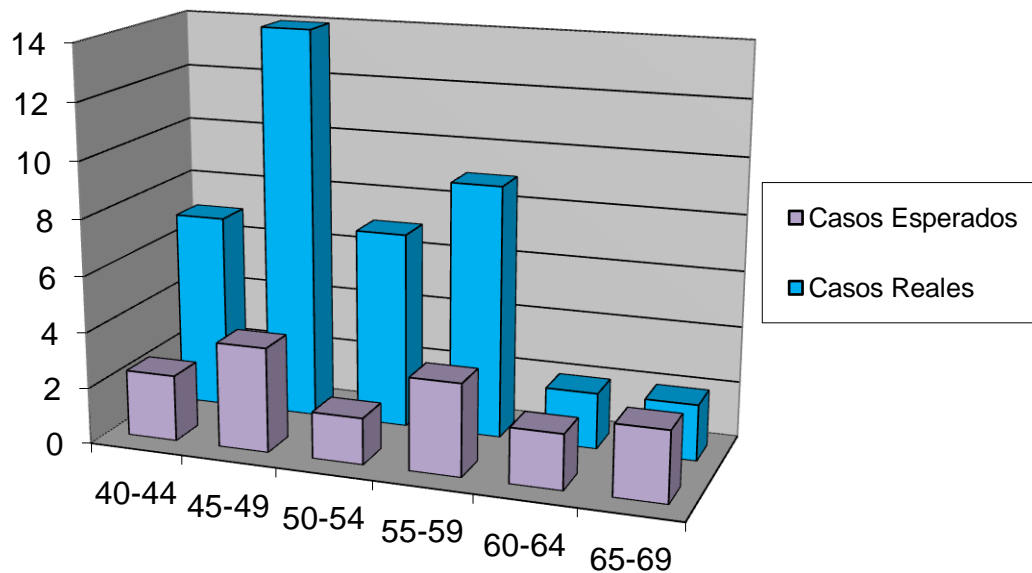
## Interpretación de los resultados

La prevalencia de LFA en nuestra población de pacientes con VIH tratados con TARGA fue de 17,2% (IC 95% 12,7-21,7%). Fue mayor en los hombres (19,7%) que en mujeres (8,3%,  $p < 0,001$ ). Estas cifras son más o menos similares a las reportadas recientemente en los EE.UU. en una población similar <sup>(150)</sup>, pero casi tres veces superiores a las encontrados en un estudio epidemiológico reciente (estudio EPISCAN) en la población general española de la misma edad y género <sup>(185)</sup>.

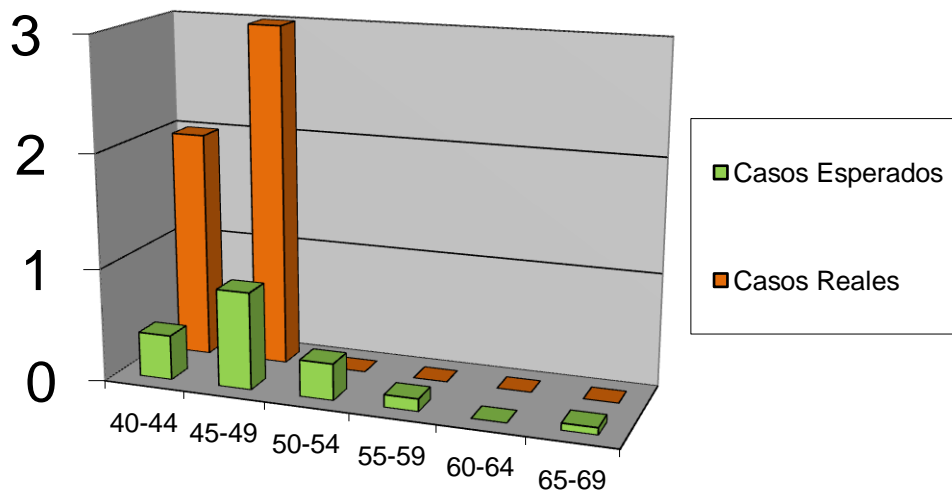
En el estudio EPISCAN <sup>(185)</sup> se estudiaron un total de 3802 pacientes con una edad media ( $\pm$ SD) de 56,6 años ( $\pm$ 10,7). Un 56,6% fueron varones. En nuestro estudio la edad media fue algo menor ( $48,5 \pm 6,6$  años), pese a haberse utilizado el mismo rango de edad (40-69 años), y la mayoría de los participantes fueron varones (78,2%). Estas diferencias se deben a que la población incluida en nuestro estudio fue únicamente población VIH+, con una menor edad y de predominio masculino. Con respecto al estudio consumo tabaco, un 30,9 % no habían fumado nunca, un 26,0% fue exfumador y un 43,1% eran fumadores activos. Presentaban diagnóstico previo de EPOC el 6,9%, bastante similar a lo observado en nuestro estudio. Los resultados del estudio EPISCAN mostraron una prevalencia global de LFA ( $FEV_1/FVC < 0.7$ ) del 10,2 %, siendo las tasa en varones de 15,1% y en mujeres del 5.6%. Al realizar una extrapolación de las tasas del estudio EPISCAN a la población de nuestro estudio (VE), se observó que la prevalencia esperable sería de 7,5% en

los varones y el 2,9% en las mujeres, lo cual es tres veces inferior a lo obtenido en nuestro estudio. En la figura 17 y en la figura 18, observamos las tasas ajustadas por sexo y edad del estudio EPISCAN con los pacientes de nuestro estudio, observándose diferencias importantes entre los casos esperados y los casos reales obtenidos en nuestro estudio. Madeddu et al <sup>(155)</sup> encontraron resultados similares a estos al comparar con grupo control, pero el estudio de Drummond <sup>(153)</sup> realizado en UDIs no halló diferencias en la LFA entre pacientes con y sin infección VIH sugiriendo que factores relacionados con el consumo de tóxicos fumados o inhalados son la principal causa de esta patología.

**Figura 17.** Tasas ajustadas por sexo y edad. Género masculino.



**Figura 18.** Tasas ajustadas por sexo y edad. Género femenino.



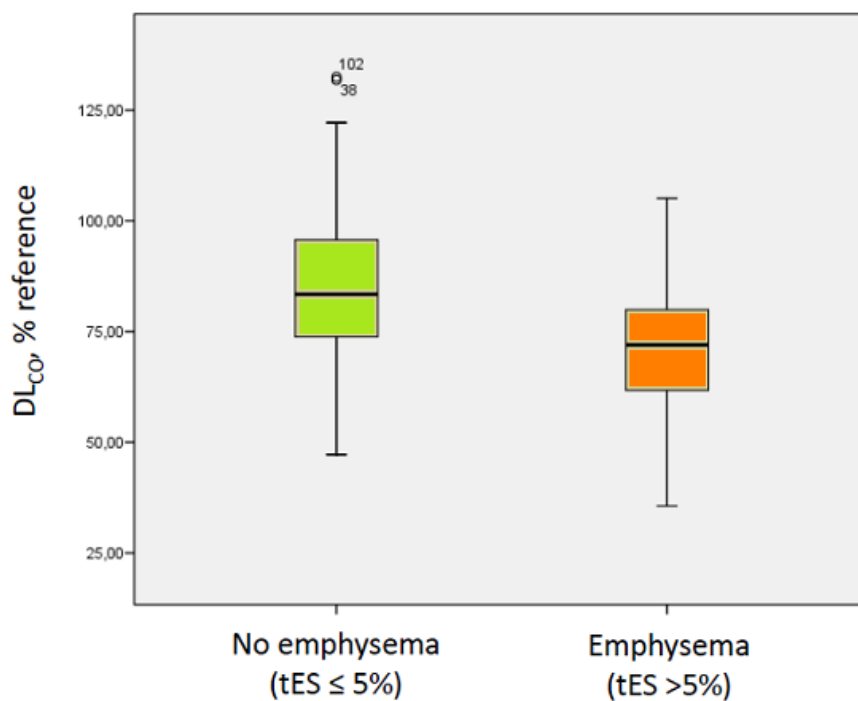
El tabaquismo fue el factor de riesgo principal para LFA, aunque el antecedente de tuberculosis parece contribuir de forma independiente (Tabla 12) cuando se analizaba solamente a la población fumadora. Respecto al resto de factores de riesgo asociados a LFA en estudios previos, no se observó como factor independiente de riesgo ni el TARGA ni otras variables relacionadas con el VIH. Curiosamente, la LFA también se asoció con un tipo de respuesta inflamatoria neutrofílica (Tabla 21), un patrón inflamatorio similar al descrito en la EPOC <sup>(186)</sup>. Por lo tanto, nuestros resultados indican que los pacientes con VIH son particularmente susceptibles al desarrollo de LFA a pesar de TARGA, y que los mecanismos patogénicos son probablemente similares a los que se describen en pacientes

seronegativos con EPOC, esto es, un aumento de la respuesta neutrofílica al fumar tabaco y quizás otros tóxicos. Esto implica la importancia de intentar la deshabituación tabáquica y de otros tóxicos inhalados en esta población.

De acuerdo con el reciente estudio de Gingo *et al*<sup>(150)</sup>, también se encontró una prevalencia muy alta (52,2%) de deterioro en la difusión pulmonar en estos pacientes. En teoría, los bajos valores de DL<sub>CO</sub> puede resultar de una metodología en su realización deficiente, la presencia de anemia, alteraciones de la circulación pulmonar, enfisema y/o la colonización por Pc. Las cuestiones metodológicas pueden ser excluidas de nuestro estudio porque todas las mediciones se llevaron a cabo en un único centro por parte de personal muy experimentado y siguiendo las directrices internacionales<sup>(170,187)</sup>. Asimismo, la hemoglobina se midió (y estaba dentro del rango normal) en todos los pacientes, y los valores de DL<sub>CO</sub> fueron corregidos individualmente siguiendo las ecuaciones estándar. Del mismo modo, el ecocardiograma realizado mostró que no había hipertensión pulmonar significativa en pacientes con los valores de DL<sub>CO</sub> más severamente deprimidas (<60% del valor de referencia), y la prevalencia de colonización por Pc no fue significativamente diferente en los pacientes con y sin anormal DL<sub>CO</sub>. Finalmente, a diferencia con los resultados mostrados en el estudio de Gingo *et al*<sup>(150)</sup>, la gran mayoría (97%) de los pacientes en el estudio, no recibían tratamiento profiláctico para Pc. Por lo tanto, por exclusión, se propone que la capacidad DL<sub>CO</sub> baja encontrada en estos pacientes

con la infección por el VIH es un marcador temprano de enfisema (Fig. 19). Esta hipótesis debería ser corroborada con estudios posteriores que permitan el seguimiento de esta cohorte, con la evolución radiológica y de las PFR en pacientes con y sin alteración previa de la  $DL_{CO}$ , ajustando por tabaquismo activo, edad, etc.

**Figura 19.** Comparación de enfisema y alteraciones en la  $DL_{CO}$ .



La prevalencia de enfisema en nuestra serie depende del método utilizado para su diagnóstico, y oscila entre un 10,5% (% LAA > 1%) y un 37,7% (tES > 5%). Las discrepancias entre las mediciones cuantitativas y cualitativas de enfisema están bien descritas en la literatura <sup>(188)</sup> y por tanto no deben sorprendernos. En cualquier caso, estas cifras son similares a las reportadas previamente en pacientes VIH+ (15% en el estudio realizado por Díaz *et al* <sup>(142)</sup>). Independientemente del método utilizado para cuantificar el enfisema, en nuestro estudio, el grado de enfisema fue leve en la mayoría de los pacientes. Nuestros resultados identifican varios factores de riesgo independientes para el enfisema en esta población. La exposición al tabaco, es un factor de riesgo bien establecido para el enfisema en la población general <sup>(64)</sup>, ha sido el principal en nuestro estudio, pero es de interés observar que las diversas variables relacionadas con la infección por el VIH, como un recuento bajo de linfocitos CD4 y el estadio C (CDC), también fueron factores de riesgo independientes para el enfisema (Tabla 18 y 20). Con respecto a la hepatitis C, Banner *et al* <sup>(189)</sup> describieron la posibilidad de efectos sinérgicos entre el déficit de  $\alpha$ 1-AT y el VHC, ya que la hepatitis viral crónica podía desenmascarar la deficiencia  $\alpha$ 1-AT, y la deficiencia de  $\alpha$ 1-AT agrava el curso de la hepatopatía. Con respecto a esta última cuestión, sin embargo, existen estudios que lo refutan <sup>(190)</sup>. En nuestro estudio se realizó estudio de  $\alpha$ 1-AT que fue normal en todos los pacientes. Todo esto sugiere que las anomalías en la respuesta inmune adquirida puede jugar un papel en la patogénesis del enfisema en estos pacientes. De hecho, durante el

tratamiento un menor recuento de CD4 + anuncia un mayor riesgo de muerte por causas no relacionadas con el SIDA y predice eventos asociados con la edad <sup>(191)</sup>. Además, el diferente patrón inflamatorio observado en pacientes con enfisema y DL<sub>CO</sub> baja en comparación con aquellos con LFA (Tabla 21) también apoya esta hipótesis. Curiosamente, una propuesta similar ha sido recientemente presentada en pacientes sero-negativos con enfisema <sup>(192)</sup>. La relación observada entre el índice de masa corporal bajo y enfisema en estos pacientes ya se ha reproducido en muchos otros estudios en pacientes seronegativos <sup>(193)</sup>.

Antes de la era TARGA, los mecanismos propuestos para explicar la alta prevalencia de enfisema en los pacientes con VIH incluyeron inmunosupresión severa debido a la infección por VIH, efectos citotóxicos directos del VIH y/o una respuesta inflamatoria anormal, todos propuestos como potenciales mecanismos patogénicos <sup>(194-197)</sup>. Nuestros resultados en los pacientes tratados con TARGA parecen excluir los primeros y apoyar este último, aunque no se puede descartar un efecto citotóxico directo del VIH. En este contexto, la susceptibilidad aparentemente aumentada al tabaco observada en pacientes con infección por el VIH constituye en sí mismo un modelo interesante para una mejor comprensión de la biopatología de la EPOC.

## Implicaciones clínicas

Nuestros resultados ponen de manifiesto varios aspectos de relevancia clínica.

En primer lugar, a pesar de la alta prevalencia de tabaquismo (86,6%), síntomas respiratorios (47%) y alteraciones funcionales pulmonares (LFA 17,2%; bajo DL<sub>CO</sub> 52,2%) y estructurales (tES>5% al 37,7%; LLA%>1% al 10,5%) identificadas en estos pacientes, en la práctica clínica diaria la función pulmonar rara vez se evalúa y, como resultado, la mayoría de los pacientes no han sido diagnosticados y no reciben tratamiento (en nuestro estudio, sólo 14 pacientes (30,4% de los pacientes con espirometría diagnóstica de LFA) habían sido diagnosticados previamente de EPOC, y sólo 7 de ellos (50%) estaban siendo tratados adecuadamente).

En segundo lugar, dado que la EPOC se caracteriza por una tasa acelerada de pérdida de función pulmonar con la edad <sup>(64)</sup>, como los pacientes estudiados fueron de mediana edad, y dado que se espera que la TARGA ofrezca una esperanza de vida para los pacientes con infección por el VIH similar a la población general, es de esperar que la prevalencia de la EPOC aumente en los próximos años, a medida que los pacientes envejecen y tengan más de 65 años.



Finalmente, debido a que la prevalencia de cáncer de pulmón es particularmente alta entre los fumadores con EPOC <sup>(198)</sup>, se podría esperar en un futuro próximo, un aumento similar en la incidencia de cáncer de pulmón en la población VIH+. Debemos recordar, que la principal causa de mortalidad en los pacientes con infección por el VIH tratados con antirretrovirales es el cáncer de pulmón y que la edad en el momento del diagnóstico en esta población es, en promedio, 25 a 30 años menor que la de la población general y con una exposición acumulada al tabaco inferior <sup>(199)</sup>.

En base de estas consideraciones, se recomienda, pues, que:

(1) Las estrategias para dejar de fumar debería de ser una prioridad en los pacientes con infección VIH tratados con TARGA

(2) La sospecha clínica de las alteraciones pulmonares en estos pacientes debe ser alta. Esto implica que la espirometría y DL<sub>CO</sub> se debe medir en los pacientes con infección VIH fumadores, que refieren síntomas respiratorios y/o han tenido antecedentes de tuberculosis. Además, la TC se recomienda en pacientes con moderada a severa limitación al flujo aéreo, DL<sub>CO</sub> anormal y / o alteración en el walking test.

(3) Debe iniciarse una terapia respiratoria apropiada según lo recomendado por las directrices internacionales <sup>(64)</sup>.

## **Puntos fuertes y limitaciones del estudio**

El tamaño de la muestra y la detallada caracterización clínica, funcional, radiológica e inflamatoria de los pacientes estudiados son los puntos fuertes de nuestro estudio.

Por el contrario, la falta de controles sanos de la población general y su sección transversal, en cierta medida, limita la interpretación de nuestras observaciones. Para solucionar esta limitación, hemos utilizado los datos epidemiológicos recientemente obtenidos en España utilizando la misma franja etaria (mismo rango de edad) <sup>(185)</sup>. Al comparar los datos de nuestros pacientes con esta cohorte poblacional encontramos una mayor prevalencia de LFA anormal, lo que sugiere que la EPOC puede desarrollarse a una edad más temprana de lo previsto en pacientes con infección por el VIH.

# CONCLUSIONES

Los pacientes con infección por el VIH tratados con TARGA en España presentan una alta prevalencia de anomalías pulmonares estructurales y funcionales. Este tipo de patología está infradiagnosticada y por lo tanto, no se trata adecuadamente. Esto puede suponer una merma en la calidad de vida de estos pacientes, un aumento de sus comorbilidades, y un acortamiento de su esperanza de vida. Se recomienda un nivel más alto de sospecha clínica, sobre todo en pacientes que sean fumadores y/o tengan síntomas respiratorios.

Nuestros resultados sugieren algunos de los posibles mecanismos patogénicos responsables de LFA y enfisema en estos pacientes. Indican que los pacientes con infección por el VIH son particularmente susceptibles al desarrollo de LFA a pesar de la TARGA, y que los mecanismos patogénicos son probablemente similares a los que se describen en pacientes seronegativos con EPOC, esto es, un aumento de la respuesta neutrofílica al fumar tabaco y la asociación con el antecedente de tuberculosis pulmonar en la población fumadora. Respecto al enfisema, la exposición al tabaco es el principal factor responsable en nuestro estudio, pero otros factores de riesgo independientes como el bajo IMC, el estadio C (CDC) de la infección por el VIH y un recuento bajo de linfocitos CD4 pueden reflejar una susceptibilidad aumentada al tabaco en los pacientes con inmunosupresión severa o una mayor respuesta inflamatoria por la coinfección con otros virus.

# BIBLIOGRAFIA

- (1) [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120\\_UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2012\\_with\\_annexes\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en.pdf)
- (2) Myron S. Cohen, M.D., Ying Q. Chen, Ph.D., Marybeth McCauley, M.P.H., Theresa Gamble, Ph.D., Mina C. Hosseinipour, M.D., Nagalingeswaran Kumarasamy, M.B., B.S., James G. Hakim, M.D., Johnstone Kumwenda, F.R.C.P., Beatriz Grinsztejn, M.D., Jose H.S. Pilotto, M.D., Sheela V. Godbole, M.D., Sanjay Mehendale, M.D., Suwat Chariyalertsak, M.D., Breno R. Santos, M.D., Kenneth H. Mayer, M.D., Irving F. Hoffman, P.A., Susan H. Eshleman, M.D., Estelle Piwowar-Manning, M.T., Lei Wang, Ph.D., Joseph Makhema, F.R.C.P., Lisa A. Mills, M.D., Guy de Bruyn, M.B., B.Ch., Ian Sanne, M.B., B.Ch., Joseph Eron, M.D., Joel Gallant, M.D., Diane Havlir, M.D., Susan Swindells, M.B., B.S., Heather Ribaud, Ph.D., Vanessa Elharrar, M.D., David Burns, M.D., Taha E. Taha, M.B., B.S., Karin Nielsen-Saines, M.D., David Celentano, Sc.D., Max Essex, D.V.M., and Thomas R. Fleming, Ph.D. for the HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505.
- (3) [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/20111130\\_UA\\_Report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/20111130_UA_Report_en.pdf)
- (4) [http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisiones/sida/vigilancia/InformeVIHSida\\_Junio\\_2011.pdf](http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisiones/sida/vigilancia/InformeVIHSida_Junio_2011.pdf)
- (5) Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica del sida en España. Situación a 31 diciembre de 2005. Madrid: ministerios de Sanidad y Consumo. Secretaria del plan nacional sobre el Sida; 2005. Informe semestral nº 2
- (6) Gatell JM, Clotet B, Podzamczak D, Miro JM, Mallolas J. Guía práctica del SIDA. Editorial elsevier masson. 9ª edición. 2007. ISBN: 978-84-458-1791-9.
- (7) Ho DD. Time to hit HIV early and hard. *N Eng J Med*, 1995;333: 450-451
- (8) Douek D, Brenchley J, Betts M et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T-cells. *Nature* 2002; 417:95-98
- (9) Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S et al. Decay kinetics of human immunodeficiency virus-specific effector cytotoxic T lymphocytes after combination antiretroviral therapy. *J Virol* 1999; 73:797-800.
- (10) Rosember ES, Altfeld M, Poom SH et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000; 407:523-526
- (11) Garcia F, Lejeune M, Climent N et al. Therapeutic immunization with dendritic cells changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 79-86
- (12) Dornadula G, Zhang H, Van Uiter B et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive highly active antiretroviral therapy. *JAMA* 1999; 282:1627-1632
- (13) Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-1170.
- (14) Greub G, Ledergerger B, Grob P et al. Impact of HVC infection on HIV progression and survival in the Swiss HIV cohort studies. XIII International AIDS Conference Durban, 2000; Abs. MoPeB2139
- (15) Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency type 1. *N Eng J Med* 2000; 342:921-929
- (16) Tillman HL, Heiken H, Knapil-Bottor A et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-1 infected patients. *N Eng J Med* 2001; 345:715-724
- (17) Keet IP, Tang J, Klein MR et al. Consistent association of HLA class I and II and transporters gene products with progression of human immunodeficiency virus 1 infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1999; 180:299-305
- (18) Michael NL, Louie LG, Roghrbaugh AL et al. The role of CCR5 and CR2 polymorphism in HIV-1 transmission and disease progression. *Nature Med* 1997; 3: 1160-1162
- (19) Richman DD, Bozzette SA. –the impact of the syncytium-inducing phenotype of human immunodeficiency virus on disease progression. *J Infect Dis* 1994; 169:968-974
- (20) Goulder PJ, Philips RE, Colbert RA et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med* 1997; 3:212-217
- (21) Gamarnik A, Wrin T, Ziermann et al. Drug resistance is associated with impaired protease and reverse transcriptase function and reduced replication capacity: characterization of recombinant viruses from 200 HIV-1 infected patients. *Antiviral Therapy* 2000;5:92.
- (22) Learmont JC, Gegzy AF, Mills DSJ et al. Immunologic and virologic status after 14 to 18 years of infection with an attenuated strain of HIV-1. *N Eng J Med* 1999; 340:1715-1722.
- (23) Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998;352(9142):1725-1730.

- (24) 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.
- (25) Furrer H. Opportunistic infections: What's new? *AIDS* 2000; 14 (Suppl 4):S5.
- (26) Jacobson LP, Yamashita TE, Delets R, et al. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphomas among HIV infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (Suppl 1):S34-41.
- (27) Anónimo. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41: 961-2.
- (28) O'Donnell CR, Bader MB, Zibrak JD, Jensen WA, Rose RM. Abnormal airway function in individuals with the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1998;94:945-8
- (29) Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhull A, Parkin JM, Antunes F, Francioli P, D'Arminio Monforte A, Fox Z, Lundgren JD; EuroSIDA study group. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002;16(12):1663-71
- (30) Palella F, Baker R, Moorman A, Chmiel J, Wood K, Brooks J, Holmberg S, and HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27-34
- (31) Mac Manes *Plos One* 2012
- (32) Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord, Young J, Psychogiou M, Meyer L, Ayayi S, Grabar S, Raffi F, Reiss P, Gazzard B, Sharland M, Gutierrez F, Obel N, Kirk O, Miro JM, Furrer H, Castagna A, De Wit S, Muñoz J, Kjaer J, Grarup J, Chêne G, Bucher H. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. *PLoS Med*. 2012;9(3):e1001194.
- (33) Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15;50(10):1387-96.
- (34) Mocroft AJ, Johnson MA, Sabin CA, et al. Staging system for clinical AIDS patients. *Lancet* 1995, 346:12-17.
- (35) Hanson DL, Horsburgh CR, Fann SA, Havlik JA, Thompson SE. Survival prognosis of HIV-1 infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993, 6:624-629
- (36) Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet* 1999, 353:1293-1298.
- (37) Mouton Y, Alfandari S, Valette M, et al. Impact of protease inhibitors on AIDS defining events and hospitalisations in 10 French AIDS reference centres. *AIDS* 1997, 11:101-105.
- (38) Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality in an ambulatory HIV-infected population. *N Engl J Med*.1998;338:853-860.
- (39) Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley PM, et al. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis*. 1999;179:717-720.
- (40) Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13:1933-1942
- (41) Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. The changing spectrum of AIDS across Europe 1994-1998. Results from the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-296.
- (42) Detels R, Tarwater P, Phair J, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS*. 2001;15:347-355.
- (43) Palella FJ Jr, Moorman AC, Chmiel J, et al. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy (HAART) for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS*. 2002;16:1-10.
- (44) Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Related articles, links decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362(9377):22-29.
- (45) Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998;12:51-58.
- (46) Prins M, Sabin CA, Lee CA, Devereux H, Coutinho R. Pre-AIDS mortality and its association with HIV disease progression in hemophilic men, injecting drug users and homosexual men. *AIDS* 2000, 14:1829-1837.
- (47) Fleishman JA, Hellinger FH. Recent trends in HIV-related inpatient admissions 1996Y2000: a 7-state study. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2003;34:102-110.

- (48) Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS*.2001;15:1389-1398.
- (49) Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, et al. Development of and risk factors for lipodystrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1 infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:48-56.
- (50) Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*.2002;360:1747-1748.
- (51) Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus Yinfected individuals. *Clin Infect Dis*. 2003;36:482-490.
- (52) Loiseau-Pe`re`s S, Delaunay C, Poupon S, et al. Osteopenia in patients infected by the human immunodeficiency virus. A case control study. *Joint Bone Spine*. 2002;69:482-485.
- (53) Grinspoon S. Mechanisms and strategies for insulin resistance in acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;37(suppl):S85-S90.
- (54) Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society Y USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:257-275.
- (55) Tripuraneni NS, Smith PR, Weedon J, et al. Prognostic factors in lactic acidosis syndrome caused by nucleoside reverse transcriptase inhibitors: report of eight cases and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS*. 2004;18:379-384.
- (56) Prins M, Aguado IH, Brettle RP, et al. Pre-AIDS mortality from natural causes associated with HIV disease progression: evidence from the European Seroconverter Study among injecting drug users. *AIDS* 1997, 11:1747-1756.
- (57) Henry K, Melroe H, Huebsch J, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors [letter]. *Lancet* 1998,351:1328
- (58) Brettle RP, Chiswick A, Bell J, Busuttill, Wilson A, Povey S, Leen CLS. Pre-AIDS deaths in HIV infection related to intravenous drug use. *Q J Med* 1997, 90:617-629.
- (59) Selwyn PA, Alcabas P, Hartel D, et al. Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with HIV infection. *N Engl JMed* 1992, 327:1697-1703.
- (60) Mientjes GH, van Ameijden EJ, van den Hoek AJAR, Coutinho RA. Increasing morbidity without rise in non-AIDS mortality among HIV-infected intravenous drug users in Amsterdam. *AIDS*1992, 6:207-212.
- (61) Zaccarelli M, Gattari P, Rezza G, et al. Impact of HIV infection on non-AIDS mortality among Italian injecting drug users. *AIDS* 1994, 8:345-350
- (62) LawMG, de Winter L, McDonald A, Cooper DA, Kaldor JM. AIDS diagnoses at higher CD4 counts in Australia following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999,13:263-269.
- (63) Barnes P. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269-280
- (64) Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, Wee C, Zielinski J. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555
- (65) Comité Científico del Estudio IBERPOC. El proyecto IBERPOC: Un estudio epidemiológico de la EPOC en España. *Arch Bronconeumol* 1997;33:293-9
- (66) Sobradillo-Peña V,et all. *Chest* 2000;118:981-9
- (67) National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood Diseases. Bethesda, MD: U.S. Department. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1998.
- (68) Soriano JR, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, Pride NB. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000;55:789-794.
- (69) Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van der Velden J, Hoogbergen SH, Van Eijk JT, Van Weel C. Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. *Br J Gen Pract* 1994;44:259-262
- (70) Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
- (71) Murray CJL, Lopez AD, editors. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge,MA: Harvard University Press; 1996.



- (72) Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504
- (73) Gottlieb DJ, et al. Heritability of longitudinal change in lung function. The Framingham Study. *Am J Crit Care Med* 2001;164:1655-9
- (74) Dowson LJ, et al. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurement in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1805-9
- (75) Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of P1\*S and P1\*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006;27:77–84
- (76) Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, Brown A, Drazen JM, Kwiatkowski DJ, Chapman HA, Campbell EJ, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:1229–1239.
- (77) Chowdhary R, Tan SL, Pavesi G, Jin J, Dong D, Mathur SK, Burkart A, Narang V, Glurich I, Raby BA, Weiss ST, Wong L, Liu JS, Bajic VB. A database of annotated promoters of genes associated with common respiratory and related diseases. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012 Jul;47(1):112-9
- (78) Hoppers JJ et al. Histamine airways hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1313-17
- (79) Vestbo J et al. Airways hyperresponsiveness and COPD mortality. *Thorax* 2001;56(Suppl 2) s11-s14
- (80) National Heart, Lung, and Blood Institute. 2004 NHLBI morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases [Internet]. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health [accessed 2007 Jul 26].
- (81) Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1–16.
- (82) Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109–1114.
- (83) Tao X, Hong CJ, Yu S, Chen B, Zhu H, Yang M. Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci Total Environ* 1992;127:57–67.
- (84) U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for a recommended standard: occupational exposure to respirable coal mine dust. Atlanta, GA: National Institute of Occupational Safety and Health; 1995.
- (85) Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes: effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:837–849.
- (86) Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671–675.
- (87) Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:616–619.
- (88) Barker DJ et al. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 1989;237-40
- (89) Stracha DP et al. Chest illness in infancy and chronic respiratory disease in later life: an analysis by month of birth. *Int Epidemiol* 1994;23:1060-8
- (90) U.S. Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 1984.
- (91) Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645–1648.
- (92) Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997;350:630–633
- (93) U.S. Surgeon General. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. A report of the Surgeon General. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2006
- (94) Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7–15.
- (95) Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Lieblich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, Brandli O, Braun P, Bron C, Brutsche

- M, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222–1228.
- (96) Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65:161–171.
- (97) Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy: effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977–983.
- (98) Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42:241–249.
- (99) Hendrik DJ. et al. Occupational and chronic obstructive pulmonary disease [COPD]. *Thorax* 1996;51:947–55
- (100) Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787–797.
- (101) Abbey DE. et al. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:289–98
- (102) Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104–106.
- (103) Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004;14:740–747.
- (104) Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542–546.
- (105) Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59–62.
- (106) Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256–1276.
- (107) A. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda, E. Sala, J. Pons, X. Busquets. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347–360
- (108) Morrow JD, Frei B, Longmire WA, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. *N Engl J Med* 1995;332: 1198–1203.
- (109) Pratico D, Basili S, Vieri M, Cordova C, Violi F, Fitzgerald GA. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F2a-III, an index of oxidant stress. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1709–1714.
- (110) Burnett D, Hill SL, Chamba A, Stockley RA. Neutrophils from subjects with chronic obstructive lung disease show enhanced chemotaxis and extracellular proteolysis. *Lancet* 1987; 2: 1043–1046.
- (111) Noguera A, Batle S, Miralles C, et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 432–437.
- (112) Noguera A, Busquets X, Sauleda J, Villaverde JM, MacNee W, Agustí AGN. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1664–1668.
- (113) Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Gonzalez G, Palou A, Agustí AG. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 32–35.
- (114) Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Wiesner R, et al. Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1413–1417.
- (115) Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8z T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 822–826.
- (116) Jeffery PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998; 53:129–136.
- (117) Saetta M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S17–S20.
- (118) Saetta M, Baraldo S, Corbino L, et al. CD8zve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:711–717.

- (119) Cosio MG, Guerassimov A. Chronic obstructive pulmonary disease. Inflammation of small airways and lung parenchyma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S21–S25.
- (120) Miller LG, Goldstein G, Murphy M, Ginns LC. Reversible alterations in immunoregulatory T cells in smoking. Analysis by monoclonal antibodies and flow cytometry. *Chest* 1982; 82: 526–529.
- (121) Costabel U, Bross KJ, Reuter C, Rühl K, Matthys H. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers. A phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Chest* 1986; 89: 39–44.
- (122) Ekberg-Jansson A, Andersson B, Arva E, Nilsson O, Lofdahl CG. The expression of lymphocyte surface antigens in bronchial biopsies, bronchoalveolar lavage cells and blood cells in healthy smoking and never-smoking men, 60 years old. *Respir Med* 2000; 94: 264–272.
- (123) Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453–1455.
- (124) Schols AM, Buurman WA, Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EFM. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819–824.
- (125) Yasuda N, Gotoh K, Minatoguchi S, et al. An increase of soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, associated with progression of COPD. *Respir Med* 1998; 92: 993–999.
- (126) Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Miralles C, Batlle S, Busquets X. Systemic inflammation in chronic respiratory diseases. *Eur Respir Mon* 2003 (in press).
- (127) Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1414–1418.
- (128) Van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, et al. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM10). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 826–830.
- (129) Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 150–154.
- (130) Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Celermajer DS. Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Ann Intern Med* 1999; 130: 578–581.
- (131) Barnes PJ. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 245–252.
- (132) Yoshida T, Tuder R. Pathobiology of Cigarette Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Physiol Rev* 2007; 87: 1047–1082.
- (133) Bergin C, Müller NL, Nichols D, Lillington G, Hogg J, Mullen H, Grymaloski M, Osborne S, Pare PD. The diagnosis of Emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 541–546.
- (134) Hayhurst MD, MacNee W, Flenley DC, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerized tomography. *Lancet* 1984; 2: 320–322.
- (135) Park KJ, Bergin C, Clausen J. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with Two-dimensional Analysis, Visual emphysema scores and pulmonary function test results. *Radiology* 1999; 211: 541–547.
- (136) Muller NL, Stapels CA, Miller RR, Abboud RJ. “Density mask”: an objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988; 94: 782–787.
- (137) Gevenois PA, De Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 653–657.
- (138) Mishima M, Hirai T, Itoh H, et al. Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 8829–8834.
- (139) Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary Emphysema: Objective Quantification at Multi-Detector Row CT—Comparison with Macroscopic and Microscopic Morphometry. *Radiology* 2006; 238(3): 1036–1043.
- (140) Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Pillai SG, Sharma S, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS. Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking. *Eur Respir J* 2009; 34: 858–865.
- (141) Diaz PT, Clanton TL, Pacht ER. Emphysema-like pulmonary disease associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1992; 116: 124–128.
- (142) Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Nagaraja HN, Drake J, Clanton TL. Increased susceptibility to

- pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000;132:369–372.
- (143) Mitchell DM, Fleming J, Pinching AJ, Harris JR, Moss FM, Veale D, Shaw RJ. Pulmonary function in human immunodeficiency virus infection. A prospective 18-month study of serial lung function in 474 patients. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:745–751.
- (144) Rosen MJ, Lou Y, Kvale PA, Rao AV, Jordan MC, Miller A, Glassroth J, Reichman LB, Wallace JM, Hopewell PC. Pulmonary function tests in HIV-infected patients without AIDS. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:738–745.
- (145) Law MG. *HIV Medicine* 2006;7:218–30.
- (146) Diaz PT, Wewers MD, Pacht E, Drake J, Nagaraja HN, Clanton TL. Respiratory symptoms among HIV-seropositive individuals. *Chest*. 2003;123:1977–82.
- (147) Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest* 2006; 130:1326–1333.
- (148) Crothers K, Huang L, Goulet JL, Goetz MB, Brown S, Rodriguez-Barradas M, Oursler KK, Rimland D, Gibert CL, Butt AA, Justice AC. HIV Infection and Risk for Incident Pulmonary Diseases in the Combination Antiretroviral Therapy Era. *AJRCCM* 2011 Feb 1;183(3):388–95.
- (149) George MP, Kannass M, Scirba FC, Morris A. Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. *PLoS One*. 2009;4, e6328.
- (150) Gingo MR, George MP, Kessinger CJ, Lucht L, Rissler B, Weinman R, Slivka WA, McMahon DK, Wenzel SE, Scirba FC, Morris A. Pulmonary Function Abnormalities in HIV-Infected Patients during the Current Antiretroviral Therapy Era. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:790–796.
- (151) Cui Q, Carruthers S, McIvor A, Smaill F, Thabane L, Smieja M. Effect of smoking on lung function, respiratory symptoms and respiratory diseases amongst HIV-positive subjects: a cross-sectional study. *AIDS Res Ther* 2010; 19;7:6.
- (152) Hirani A, Cavallazzi R, Vasu T, Pachinburavan M, Kraft WK, Leiby B, Short W, Desimone J, Squires KE, Weibel S, Kane GC. Prevalence of obstructive lung disease in HIV population: a cross sectional study. *Respir Med*. 2011;105(11):1655–61
- (153) Drummond MB, Kirk GD, Ricketts EP, McCormack MC, Hague JC, McDyer JF, Mehta SH, Engels EA, Wise RA, Merlo CA. Cross sectional analysis of respiratory symptoms in an injection drug user cohort: the impact of obstructive lung disease and HIV. *BMC Pulm Med* 2010;11;10:27.
- (154) Kristoffersen US, Lebech AM, Mortensen J, Gerstoft J, Gutte H, Kjaer A. Changes in lung function of HIV-infected patients: a 4.5-year follow-up study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012 Jul;32(4):288–95.
- (155) Madeddu G, Fois AG, Calia GM, Babudieri S, Soddu V, Becciu F, Fiori ML, Spada V, Lovigu C, Mannazzu M, Caddeo A, Piras B, Pirina P, Mura MS. Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? : *Infection*. 2012 Sep 13. [Epub ahead of print]
- (156) Morris A, George MP, Crothers K, Huang L, Lucht L, Kessinger C, et al. HIV and chronic obstructive pulmonary disease: Is it worse and why? *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8:320–5.
- (157) Norris KA, Morris A. Pneumocystis infection and the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Immunol Res*. 2011;50(2-3):175–8.
- (158) Wang Z, Zheng T, Zhu Z, Homer RJ, Riese RJ, Chapman JR HA, et al. Interferon gamma induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. *J Exp Med*. 2000;192:1587–600.
- (159) Treitinger A, Spada C, Verdi JC, Miranda AF, Oliveira OV, Silveira MV, et al. Decreased antioxidant defence in individuals infected by the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Invest*. 2000;30:454–9.
- (160) Gil L, Martínez G, González I, Tarinas A, Alvarez A, Giuliani A, et al. Contribution to characterization of oxidative stress in HIV/AIDS patients. *Pharmacol Res* 2003;47;217–24.
- (161) Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Neal D, et al. The pathophysiology of pulmonary diffusion impairment in human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:272–7.
- (162) Gingo M, Morris A. Pathogenesis of HIV and the Lung. *Current HIV/AIDS Reports*, March 2013;10 (1):42–50
- (163) Strategies for management of antiretroviral therapy (SMART) Study Group. Emery S, Neuhaus JA. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008;197:1133–1144
- (164) De DAD: Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase

- inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417–1426.
- (165) National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G, et al. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 15; 139(2):137-47.
- (166) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2006;47: 1503–5]. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1– 82.
- (167) Child, CG, Turcotte, JG. Surgery and portal hypertension. In: *The Liver and Portal Hypertension*, Child, CG (Ed), Saunders, Philadelphia 1964. p.50.
- (168) American Thoracic Society Official Statement. Standardization of Spirometry. 1994 Update. *Am.J.Respir.Crit.Care.Med* 1995;152:1107-1136.
- (169) Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, Segarra J, Navajas D, Rodríguez-Roisín R, Casan P, Sans S. Spirometric reference values for a mediterranean population. *Bull.Eur.Physiopathol.Respir* 1998; 22:217-224.
- (170) Roca J, Rodríguez-Roisín R, Cobo E, Burgos F, Perez J, Clausen JL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (DL<sub>CO</sub>) prediction equations for a mediterranean population. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1990; 141:1026-1032.
- (171) Clausen JL. Pulmonary function testing. Guidelines and controversies. Equipment, Methods and Normal Values. Orlando:Grune & Stratton, Inc., 1984. 338 pages.
- (172) ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am.J.Respir.Crit.Care Med* 2002; 166 (1):111-117.
- (173) Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girdis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992. 47(1):25-9.
- (174) Pizzichini MM, PopovTA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, Dolovich J, Hargreave FE. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996. 154(4 Pt 1):866-9.
- (175) Alvarez-Martinez MJ, Miro JM, Valls ME, Moreno A, Rivas PV, Sole M, Benito N, Domingo P, Muñoz C, Rivera W, Zar HJ, Wissmann G, Diehl ARS, Prolla JC, Jimenez de Anta MT, Gatell JM, Wilson PE, Meshnick SR and the Spanish PCP Working Group. Sensitivity and specificity of nested and real-time PCR for the detection of *Pneumocystis jiroveci* in clinical specimens. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2006; 56:153–160
- (176) Fuster A, Sauleda J, Sala E, Barcelo B, Pons J, Carrera M, Noguera A, Togores B, Agusti A. Systemic inflammation after inspiratory loading in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008; 3(1): 149–153.
- (177) Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, Gordon T, Hardin JA, Kalden JR, Lahita RG and et.al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601-1611.
- (178) Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Bassetti D, Manoni F, Piazza A, Pradella M, and Rizzotti P. Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases. *Am J Clin Pathol* 2002;117:316-324.
- (179) Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2009;34(6):1219-63.
- (180) Alvarez-Martínez M, MorenoA, Miró JM, Valls ME, Rivas PV, Lazzari E, Sued O, Benito N, Domingo P, Ribera E, Santín M, Sirera G, Segura F, Vidal F, Rodríguez F, Riera M, Cordero ME, Arribas JR, Jiménez de Anta MT, Gatell JM, Wilson PE, Meshnick SR, Spanish PCP Working Group. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Spanish HIV-infected patients in the combined antiretroviral therapy era: prevalence of dihydropteroate synthase mutations and prognostic factors of mortality. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2008;62: 34–43
- (181) Gallego MC, Samaniego J, Alonso J, Sanchez A, Carrizo S, Marin JM. Disnea en la EPOC: relacion de la escala MRC con la disnea inducida en las pruebas de marcha y 6 de ejercicio cardiopulmonar maximo. *Arch Bronconeumol* 2002;38(3):112-6

- (182) Morris A, Kingsley LA, Groner G, et al. Prevalence and clinical predictors of Pneumocystis colonization among HIV-infected men. *AIDS* 2004; 18:793–798.
- (183) Calderon EJ, Rivero L, Respaldiza N, Morilla R, Montes-Cano MA, Friaiza V, Muñoz-Lobato F, Varela JM, Medrano FJ, De la Horra C. Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Who Are Colonized with *Pneumocystis jiroveci*. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:e17–9
- (184) Morris A, Sciruba FC, Lebedeva IP, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and Pneumocystis colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:408–413
- (185) Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, Sobradillo V, Ancochea J. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-868.
- (186) Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574–80.
- (187) American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity transfer factor). Recommendations for a standard technique 1995, update. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 152: 2185-2198.
- (188) Stavngaard T, Shaker SB, Bach KS, Stoel BC, Dirksen A. Quantitative Assessment of Regional Emphysema Distribution in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Acta Radiol* 2006;47:914–921
- (189) Banner BF, Karamitsios N, Smith L, Bonkovsky HL. Enhanced phenotypic expression of alpha-1-antitrypsin deficiency in an MZ heterozygote with chronic hepatitis C..*Am J Gastroenterol*. 1998 Sep;93(9):1541-5.
- (190) Scott BB, Egnér W. Does alpha1-antitrypsin phenotype PiMZ increase the risk of fibrosis in liver disease due to hepatitis C virus infection? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;18(5):521-3
- (191) Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS* 2008;22:2409-2418.
- (192) Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, MacNee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EFM, Wedzicha JA. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1128-1138.
- (193) M. P. Engelen, N. E. Deutz, R. Mostert, E. F. Wouters, and A. M. Schols. Response of whole-body protein and urea turnover to exercise differs between patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without emphysema. *Am J Clin.Nutr.* 77 (4):868-874, 2003
- (194) Gartner S, Markovits P, Markovitz DM, Betts RF, Popovic M. Virus isolation from and identification of HTLV-III/LAV-producing cells in brain tissue from a patient with AIDS. *JAMA* 1986;256:2365-71
- (195) Fisher BK, Warner JC. Cutaneous manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. *UptoDate* 1987. *Int J Dermatol* 1987;26:615-30
- (196) Buhl R, Jaffe HA, Holroyd KJ, Wells FB, Mastrangeli A, Saltini C et al. Systemic Glutathione deficiency in asymptomatic HIV seropositive individuals. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(suppl):A618
- (197) Diaz PT, Wewer MD, King M, Wade J, Hart J, Clanton T. Regional Differences in Emphysema Scores and BAL Glutathione Levels in HIV-Infected Individuals. *CHEST* 2004; 126:1439–1442
- (198) R. P. Young, R. J. Hopkins, T. Christmas, P. N. Black, P. Metcalf, and G. D. Gamble. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009; 34 (2):380-386.
- (199) Winstone TA, Man SF, Hull M, Montaner JS, Sin DD. Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection. *Chest*, 2013;143(2):305-14.

# ANEXOS

# ANEXO I: Consentimiento Informado

## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Prevalencia, factores de riesgo y diferencias características patogénicas de EPOC y enfisema en pacientes con infección VIH.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL** Dr. Melchor Riera Jaume, Servicio de Medicina Interna Infecciosas. Correo electrónico: [melchor.riera@ssib.es](mailto:melchor.riera@ssib.es)

**Investigador colaborador:** Dra. Gloria Sampérez Abad. Servicio Medicina Interna Infecciosas. Correo electrónico: [gloria.samperiz@ssib.es](mailto:gloria.samperiz@ssib.es)

**CENTRO:** Hospital Universitario Son Dureta

### INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio VIH & EPOC ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación de las Islas Baleares con código IB1163/09 PI.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno que causa gran morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La EPOC es una condición clínica que previamente se había descrito como 'bronquitis crónica' (inflamación y estrechamiento de las vías respiratorias) o 'enfisema' (debilitamiento de la estructura pulmonar). Tiene como consecuencia una limitación progresiva del flujo aéreo que



produce una dificultad para respirar. Son síntomas comunes de la EPOC la falta de aire, la tos y la expectoración. El debilitamiento de la estructura pulmonar causada por la EPOC no es totalmente reversible. Tras sospecha clínica, el diagnóstico de EPOC se realiza mediante espirometría (medida de los flujos respiratorios al inspirar y espirar). El término EPOC, aunque de uso general por los médicos y demás profesionales de la salud, generalmente es poco conocido por el público. La EPOC es una enfermedad común, de alto coste y evitable con una gran influencia sobre la salud de la población. Se estima que cada año mueren en España más de 18.000 personas a causa de la EPOC. Respecto a prevalencia, el estudio IBERPOC identificó una prevalencia de EPOC en España del 9.1% de la población adulta, afectando al 14.3% de hombres y al 3.9% de mujeres. El factor causal EPOC más importante es el tabaco. Se desconoce si existe una asociación entre VIH y EPOC.

## **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Los objetivos del estudio son **(1)** Determinar la prevalencia de obstrucción al flujo aéreo, **(2)** Determinar la prevalencia (y gravedad) de enfisema (mediante TAC), **(3)** Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de obstrucción al flujo aéreo y/o enfisema **(4)** Analizar el valor predictivo de la medición de DLCO como marcador de de enfisema en la TAC **(5)** Determinar la prevalencia de alteraciones funcionales pulmonares merecedoras de tratamiento farmacológico específico (broncodilatadores, corticoides inhalados) en ausencia de sintomatología clínica. **(6)** Comparar el patrón de respuesta inflamatoria en pacientes con obstrucción al flujo aéreo y/o enfisema, con y sin infección VIH

Para ello se ha propuesto la realización de estudio transversal, descriptivo y controlado, en 350 pacientes con infección por el VIH que realizan seguimiento en

consultas externas de Hospital Son Dureta. Como controles no VIH se utilizarán pacientes reclutados en nuestro centro para estudio PAC-EPOC (FIS PI052082)).

Para la realización de este estudio Ud. se administrarán las siguientes pruebas:

1. **Cuestionario clínico estandarizado** (realizado por médico investigador) en el que se recogerán variables antropométricas, datos demográficos, hábitos tóxicos, antecedentes patológicos, nivel de actividad física, comorbilidades, datos relacionados con VIH y VHC, síntomas clínicos, exploración física. Todos los datos recogidos estarán sujetos a la Ley Orgánica de Protección de Datos.
2. **Test de embarazo en orina** (a toda mujer en edad fértil) en el momento del ingreso en el estudio (dado que el embarazo es una contraindicación para la realización de estudios con radiación ionizante (TACAR))
3. **Función pulmonar:** espirometría forzada y prueba broncodilatadora, medición de volúmenes pulmonares estáticos, capacidad de difusión (DLCO, corregida por el valor de hemoglobina sanguínea. Comprobación de la difusión de gases a través de la membrana alveolo-arterial) y gasometría arterial (consiste en extracción de sangre de arteria (normalmente radial) para conocer las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono, así como el pH y bicarbonato).
4. **TAC pulmonar de alta resolución** (sin contraste). Exploración con radiación ionizante sin contraste.
5. **Espujo inducido:** La obtención de espujo inducido se realizara previa nebulización de salbutamol e inhalación de suero salino al 3%. La muestra obtenida se remitirá a laboratorios pertinentes para la realización de:
  - i) Cultivo bacteriano y PCR para *P. jiroveci*.
  - ii) Recuento celular absoluto y porcentual
  - iii) Interleuquina 1 beta, 6, 8, 10 y 12, TNF alfa, mediante la técnica de Cytokine bead array, ya estandarizada en el grupo de investigación solicitante.

6. **Sangre periférica** (50 cc, aproximadamente 8 tubos de extracción) por venopunción para la realización de:

- i) Hemograma y bioquímica básica
- ii) Predictores VIH (carga viral y cuantificación de poblaciones linfocitarias)
- iii) ELISA ultrasensible para determinación de citoquinas proinflamatorias L-6, IL-8, IL-10, TNFalfa
- iv) Determinación de proteína C reactiva ultrasensible por nefelometría.
- v) Determinación de autoanticuerpos en suero por técnica de inmunofluorescencia indirecta: ANA, anti-DNA, ANCAS

### **Cronograma:**

La realización del cuestionario clínico estandarizado se realizará en el momento de inclusión en el estudio, aprovechando una cita en consultas externas de rutina (visita 0). Tras la realización del cuestionario, el paciente será citado (visita 1), para la realización de extracción de sangre, test de embarazo (en orina) en caso de sexo femenino, obtención de esputo inducido y pruebas funcionales respiratorias. Se intentará que la visita 1 coincida con el día previsto para extracción rutinaria de sangre que se realiza cada 2 meses en pacientes en seguimiento por VIH. Tras conocer resultados de test de embarazo se citara (visita 2) para realización de TACAR.

### **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Creemos que la realización del estudio es positiva para los pacientes de forma personal o grupal (población seropositiva). En el estudio piloto se ha encontrado una mayor prevalencia de EPOC en fases iniciales, con lo que, si el paciente presenta la enfermedad se puede iniciar de forma precoz el tratamiento broncodilatador y orientar sobre los hábitos tóxicos. Si usted no presenta la enfermedad, contribuye en el conocimiento de grupo. Este estudio va a permitir determinar si los pacientes con

infección por VIH van a presentar con mayor frecuencia o no EPOC y/o enfisema, lo que puede resultar muy importante extrapolando los resultados a toda la población con infección y a los futuros infectados por el VIH, modificándose estrategias diagnósticas y terapéuticas en la cohorte de pacientes VIH. Aunque es posible que no se obtenga ningún dato relevante para su seguimiento o tratamiento.

Además puede ser beneficioso para ayudar a conocer la patogenia de la EPOC, enfermedad con gran prevalencia y mortalidad en la sociedad.

Como posibles complicaciones derivadas de las pruebas realizadas serían:

- analítica / gasometría: posible hematoma en lugar de punción
- esputo inducido: podría acontecer episodio de broncoespasmo de intensidad leve.

## **SEGURO**

Dado que es un estudio en el que no se realizan pruebas invasivas ni hay intervención farmacológica no se precisa seguro según la Legislación vigente.

## **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente,

como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el investigador, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

En todo momento se va asegurar el anonimato suyo y del número de Historia Clínica u otros identificadores, mediante la creación de un fichero de datos personales en el que cada participante será identificado a través de un número de tres cifras, siendo el investigador principal el responsable del fichero.

Le confirmamos el compromiso de publicación de los resultados de este estudio. Los resultados serán publicados en revistas de divulgación científicas y en congresos nacionales (nacionales e internacionales, de neumología, infecciosas y/o Medicina General).

## **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

### **Prevalencia, factores de riesgo y diferencias características patogénicas de EPOC y enfisema en pacientes con infección VIH.**

Yo (nombre y apellidos) .....

He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con ..... (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio Prevalencia, factores de riesgo y diferencias características patogénicas de EPOC y enfisema en pacientes con infección VIH (VIH & EPOC) y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre: .....

Nombre: .....

Fecha:

Fecha:

---

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

# HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA LA RECOGIDA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Prevalencia, factores de riesgo y diferencias características patogénicas de EPOC y enfisema en pacientes con infección VIH.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

Dr. Melchor Riera Jaume, Servicio de Medicina Interna Infecciosas. Correo electrónico: [melchor.riera@ssib.es](mailto:melchor.riera@ssib.es).

**Investigador colaborador:** Dra. Gloria Sampériz Abad. Servicio Medicina Interna Infecciosas. Correo electrónico: [gloria.samperiz@ssib.es](mailto:gloria.samperiz@ssib.es)

**CENTRO:** Hospital Universitario Son Dureta

## INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para solicitar su consentimiento para la extracción y utilización de muestras biológicas con fines de investigación biomédica. El objetivo de este documento es informarle sobre el estudio en el cual se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de las Illes Balears, de acuerdo a la legislación vigente, y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno. Si tiene alguna duda diríjase al Dr Melchor Riera Jaume o Dra. Gloria Sampériz Abad.



## **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento para la utilización de la muestra en cualquier momento, así como solicitar la destrucción de la muestra sin que por ello se altere la relación con su médico. Si usted decide revocar su consentimiento, no se realizarán nuevos análisis de la muestra, pero esta revocación no afectará a las investigaciones realizadas hasta el momento.

### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

Los objetivos del estudio son **(1)** Determinar la prevalencia de obstrucción al flujo aéreo, **(2)** Determinar la prevalencia (y gravedad) de enfisema (mediante TAC), **(3)** Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de obstrucción al flujo aéreo y/o enfisema **(4)** Analizar el valor predictivo de la medición de DLCO como marcador de de enfisema en la TAC **(5)** Determinar la prevalencia de alteraciones funcionales pulmonares merecedoras de tratamiento farmacológico específico (broncodilatadores, corticoides inhalados) en ausencia de sintomatología clínica. **(6)** Comparar el patrón de respuesta inflamatoria en pacientes con obstrucción al flujo aéreo y/o enfisema, con y sin infección VIH

Para ello se ha propuesto la realización de estudio transversal, descriptivo y controlado, en 350 pacientes con infección por el VIH que realizan seguimiento en consultas externas de Hospital Son Dureta. Como controles no VIH se utilizarán pacientes reclutados en nuestro centro para estudio PAC-EPOC (FIS PI052082)).

Para la realización de este estudio Ud. se administrarán las siguientes pruebas:

1. **Cuestionario clínico estandarizado** (realizado por médico investigador) en el que se recogerán variables antropométricas, datos demográficos, hábitos tóxicos, antecedentes patológicos, nivel de actividad física, comorbilidades, datos relacionados con VIH y VHC, síntomas clínicos, exploración física. Todos los datos recogidos estarán sujetos a la Ley Orgánica de Protección de Datos.
2. **Test de embarazo en orina** (a toda mujer en edad fértil) en el momento del ingreso en el estudio (dado que el embarazo es una contraindicación para la realización de estudios con radiación ionizante (TACAR))

3. **Función pulmonar:** espirometría forzada y prueba broncodilatadora, medición de volúmenes pulmonares estáticos, capacidad de difusión (DLCO, corregida por el valor de hemoglobina sanguínea) y gasometría arterial (consiste en extracción de sangre de arteria (normalmente radial) para conocer las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono, así como el pH y bicarbonato).

4. **TAC pulmonar de alta resolución (TACAR).** Exploración con radiación ionizante sin contraste.

5. **Espujo inducido:** La obtención de espujo inducido se realizara previa nebulización de salbutamol e inhalación de suero salino al 3%. La muestra obtenida se remitirá a laboratorios pertinentes para la realización de:

- i) Cultivo bacteriano y PCR para *P. jiroveci*.
- ii) Recuento celular absoluto y porcentual
- iii) Interleuquina 1 beta, 6, 8, 10 y 12, TNF alfa, mediante la técnica de Cytokine bead array, ya estandarizada en el grupo de investigación solicitante.

6. **Sangre periférica** (50 cc, aproximadamente 8 tubos de extracción) por venopunción para la realización de:

- i) Hemograma y bioquímica básica
- ii) Predictores VIH (carga viral y cuantificación de poblaciones linfocitarias)
- iii) ELISA ultrasensible para determinación de citoquinas proinflamatorias L-6, IL-8, IL-10, TNFalfa
- iv) Determinación de proteína C reactiva ultrasensible por nefelometría.
- v) Determinación de autoanticuerpos en suero por técnica de inmunofluorescencia indirecta: ANA, anti-DNA, ANCAS

Al término de la investigación, su muestra será destruida

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Creemos que la realización del estudio es positiva para los pacientes de forma personal o grupal (población seropositiva). En el estudio piloto se ha encontrado una mayor prevalencia de EPOC en fases iniciales, con lo que, si el paciente presenta la enfermedad se puede iniciar de forma precoz el tratamiento broncodilatador y orientar sobre los hábitos tóxicos. Si usted no presenta la enfermedad, contribuye en el conocimiento de grupo. Este estudio va a permitir determinar si los pacientes con infección por VIH van a presentar con mayor frecuencia o no EPOC y/o enfisema, lo que puede resultar muy importante extrapolando los resultados a toda la población con infección y a los futuros infectados por el VIH, modificándose estrategias diagnósticas y terapéuticas en la cohorte de pacientes VIH.

Además puede ser beneficioso para ayudar a conocer la patogenia de la EPOC, enfermedad con gran prevalencia y mortalidad en la sociedad.

Como posibles complicaciones derivadas de las pruebas realizadas serían:

- analítica / gasometría: posible hematoma en lugar de punción
- esputo inducido: podría acontecer episodio de broncoespasmo de intensidad leve.

Es posible que no se obtenga ningún dato relevante para su seguimiento o tratamiento.

## **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Sus datos serán tratados informáticamente y se incorporarán a un fichero automatizado de datos de carácter personal cuyo responsable es Dr. Melchor Riera Jaume, Servicio de Medicina Interna Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Son Dureta, que ha sido registrado en la Agencia Española de Protección de Datos.

Sus datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica, requerimiento de la administración sanitaria o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países, previa notificación a la Agencia Española de Protección de Datos, los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación de las Illes Balears y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA UTILIZACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS (ANTE TESTIGO)

Código del Estudio: IB1163/09 PI.

Yo.....(nombre y apellidos del testigo) declaro bajo mi responsabilidad que ..... (nombre y apellidos del participante)

- Ha leído (ó se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer), la hoja de información que se le ha entregado.
- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha hablado con: Dr. Melchor Riera Jaume / Dra. Gloria Sampérez Abad
- Manifiesta que comprende que su participación es voluntaria.
- Manifiesta que comprende que puede retirarse del estudio y solicitar la destrucción de su muestra:
  - 1º Cuando quiera
  - 2º Sin tener que dar explicaciones.
  - 3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Manifiesta que comprende que si decide retirarse del estudio los resultados obtenidos hasta ese momento podrán seguir siendo utilizados pero que no se realizarán nuevos análisis de mi muestra.
- Manifiesta que comprende que tiene los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a sus datos de carácter personal de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal.
- Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio y da su consentimiento para el acceso y utilización de sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Al término de la investigación, su muestra será destruida

**Firma del paciente**

**Nombre:**

**Fecha:**

**Firma del investigador:**

**Nombre:**

**Fecha:**

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

## ANEXO II: Cuestionario Clínico (ESTUDIO VIH-EPOC)

1. Identificación: CODIGO: \_\_\_\_\_

### 2. Datos demográficos:

EDAD: \_\_\_\_\_ años SEXO: V M

Nivel académico: Nulo EGB Bachillerato/FP Universidad

Estado socioeconómico: BAJO MEDIO ALTO

Ocupación laboral: \_\_\_\_\_

### 3. Antecedentes toxicológicos (consumo en último año)

Tabaco: SI NO DTA: \_\_\_\_\_

Exfumador \_\_\_\_\_

Cannabis: SI NO

Enol: SI NO Gr/día: \_\_\_\_\_

Exenol \_\_\_\_\_

Cocaína: SI NO Años de consumo: \_\_\_\_\_

Vía de administración: Nasal Fumada Parenteral

Heroína: SI NO Años de consumo: \_\_\_\_\_

Vía de administración: Nasal Fumada Parenteral

Otras drogas:

Anfetaminas

LSD

Polvo de ángel

---

**4. Antecedentes patológicos:**

Alergias: SI NO ¿Cuál? \_\_\_\_\_

Asma: SI NO

EPOC: SI NO Grado: \_\_\_\_\_

Sinusitis: SI NO

Neumonías: SI NO Número de episodios: \_\_

Tuberculosis: SI NO

Vacunación: SI NO

Mantoux: SI NO

Profilaxis: SI NO

Neumonías *P. jiroveci*: SI NO

Serología VHC: POSITIVA NEGATIVA

Fecha primera serología positiva:

PCR-VHC: positiva negativa

Genotipo:

TTO con interferon-ribavirina: SI NO

Antecedentes familiares EPOC: SI NO

Otras patologías:

Diabetes mellitus:	SI	NO
Insuficiencia cardiaca:	SI	NO
HTA:	SI	NO
Dislipemia:	SI	NO

Tto habitual (diferente VIH)

### 5. Datos relacionados con VIH:

Grupo de riesgo: UDVP  
Heterosexual  
Homosexual  
Hemoderivados  
Desconocido

Fecha diagnóstico VIH: \_\_\_\_\_

Estadio CDC:	A	B	C
	1	2	3

Recuento linfocitos CD4 (inclusión): \_\_\_\_\_ cél/ul \_\_\_\_\_ %

Recuento linfocitos CD8 (inclusión): \_\_\_\_\_ cél/ul \_\_\_\_\_ %

Índice CD4/CD8 (inclusión): \_\_\_\_\_

Carga viral VIH-1 (inclusión): Indetectable

Detectable \_\_\_\_\_ copias/ml

Meses con CD4 <200 cel/ml: \_\_\_\_\_



Recuento linfocitos CD4 (nadir): \_\_\_\_\_ cél/ul \_\_\_\_\_ %  
Carga viral (cénit): \_\_\_\_\_ copias/ml

TARGA:        SI        NO

TIPO DE TARGA:

2 NRTI+1 NNRTI            2 NRTI+1 IP            3 ANÁLOGOS  
OTROS \_\_\_\_\_

Otras profilaxis:        SI                            NO

Especificar: \_\_\_\_\_

#### **6. Síntomas clínicos:**

- Tos
- Expectoración
- Disnea (escala MCR)
- Astenia
- Edemas maleolares
- Pérdida de peso

## 7. Exploración física

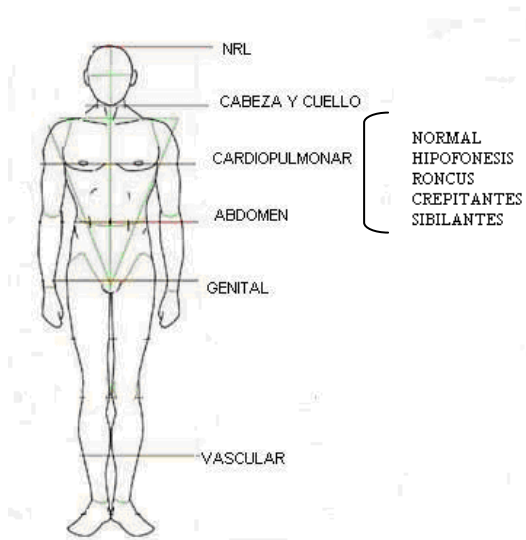
IMC: <20                      20-25                      25-30                      30-35                      >35

Talla: \_\_\_\_\_ m                      Peso: \_\_\_\_\_ Kg

ESTADO GENERAL:

Constantes Vitales:

TA:                      FC:                      Sat O2 (aa):



## **ANEXO III: Difusión del estudio VIH-EPOC**

### **Comunicaciones y posters en congresos nacionales e internacionales:**

- “Prevalencia de EPOC y enfisema en población VIH residente en Baleares.”  
I Congreso Nacional de SIDA, Madrid 2009.
- “Prevalencia de LCFA y enfisema en población VIH residente en Baleares.”  
XXXVII Congreso Nacional de la SEPAR. Santiago Compostela 2010.
- “Prevalencia de limitación al flujo aéreo y enfisema pulmonar en población VIH residente en Baleares.”  
II Congreso Nacional de SIDA, Madrid 2010.
- “Colonización por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes VIH. Relación con limitación al flujo aéreo, enfisema y respuesta inflamatoria sistémica y pulmonar.”  
II Congreso Nacional de SIDA, Madrid 2010.
- “Prevalence and risk factors of pulmonary abnormalities in HIV patients treated with anti-retroviral therapy”  
IAS 2011, Roma, Julio 2011.