



Universidad Abierta Interamericana
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina

**Título: Alteración en la función respiratoria en pacientes
VIH positivos sin inmunocompromiso**

Alumna: Sofía Lupo

E-mail: iam.sofi@hotmail.com

Tutor: Prof. Dr. Sergio Lupo

Co-Tutor: Dr. Gustavo Welker

Fecha de entrega: 25/02/2015

INDICE

<i>Resumen</i>	<u>3</u>
<i>Introducción</i>	<u>5</u>
<i>Marco teórico</i>	<u>7</u>
<i>Problema</i>	<u>18</u>
<i>Hipótesis</i>	<u>18</u>
<i>Objetivos</i>	<u>18</u>
<i>Material y métodos</i>	<u>19</u>
<i>Resultados</i>	<u>22</u>
<i>Discusión</i>	<u>33</u>
<i>Conclusiones</i>	<u>36</u>
<i>Bibliografía</i>	<u>37</u>
<i>Anexo</i>	<u>41</u>

RESUMEN

Introducción: La infección por VIH puede asociarse a EPOC, sobre todo en estadios avanzados de enfermedad. Las alteraciones inflamatorias por el propio virus pueden producir alteraciones de la función respiratoria.

Objetivos: Investigar la presencia de alteraciones de la función respiratoria en pacientes VIH positivos sin inmunocompromiso ni hábito tabáquico. Comparar la función respiratoria de pacientes VIH con la población general (grupo control). Establecer relación entre función pulmonar y sexo, edad del paciente, valor de CD4, uso de tratamiento antirretroviral, presencia de síntomas, enfermedad respiratoria y antecedentes de las mismas.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, transversal, de tipo observacional y descriptivo. Luego de un análisis de la historia clínica y una entrevista en búsqueda de síntomas respiratorios, se estudiaron 68 pacientes, no fumadores, a los que se les realizó una espirometría. 46 (67%) eran VIH positivos (casos) y 22 (32,4%) VIH negativos (controles).

Resultados: en la población VIH el 76,1% (35) correspondió a pacientes de sexo masculino, mientras que 23,9% (12) a sexo femenino, la edad promedio de los casos fue de $46,7 \pm 10,9$ años. Los pacientes presentaron carga viral indetectable y la media de CD4 fue de $644,1 \pm 283,8$.

La función respiratoria se encontró alterada en un 28% (13) de pacientes con VIH. En el grupo control el total de los pacientes mostraron parámetros de función respiratoria normal. Entre los pacientes con VIH, 21,7% (10) registraron cifras disminuidas de la relación VEF₁/CVF. Un 23,9% (11) tuvieron valores del VEF₁ menor al 80%. Dos (4,3%) de los pacientes con VIH presentaron una CVF inferior al 80%. En el análisis del FEM 25/75, se encontró que en la población VIH negativo, el 4,5% (1) lo tenían alterado. Entre los casos, un 23,9% (11) presentaron un flujo espiratorio medio inferior a lo normal.

Entre los casos, en el grupo masculino el 80% (28) presentó función ventilatoria normal y el 20% (7) obstrucción de la vía aérea. En las mujeres el 45,5% (5) presentó función respiratoria normal y el 54,5% una alteración de la misma.

Conclusiones: La población de pacientes VIH positivos presentó alteraciones en la función respiratoria con significación estadística comparada con el grupo control ($P=0.02$), predominando claramente el componente obstructivo de la vía aérea. Las mujeres VIH positivas presentaron alteraciones en la función ventilatoria con mayor frecuencia ($P=0.05$). La mitad de los pacientes que presentaron antecedentes clínicos respiratorios tuvieron función respiratoria alterada. No se observó diferencias por edad; recuento de CD4 o por tratamiento antirretroviral.

INTRODUCCIÓN

Desde los comienzos de la epidemia del VIH, las enfermedades respiratorias han constituido una de las comorbilidades más importantes. Dentro de las patologías pulmonares halladas con mayor frecuencia y que representaban causa significativa de mortalidad, se encontraban la neumonía bacteriana, la infección por *mycobacterium tuberculosis* (TBC), y la neumonía por *Pneumocystis jirovecy* (PCP).¹⁻²⁻³

Con la introducción del tratamiento antirretroviral (TARV), disminuye la incidencia de neumonía junto a la de otras enfermedades oportunistas. Concomitantemente, durante los últimos años, se ha registrado un mayor número de ingresos hospitalarios atribuidos a causas no infecciosas.¹⁻²

Estudios posteriores evidenciaron una mayor incidencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar y cáncer de pulmón en pacientes HIV positivos en comparación con los negativos. Se determinó que la neumonía bacteriana y las EPOC son las dos patologías pulmonares más diagnosticadas.¹

La infección por HIV se asocia con las diferentes manifestaciones de EPOC y de otras anomalías de la vía aérea, incluyendo patologías como enfisema, bronquitis crónica, hiperreactividad bronquial y otras alteraciones inespecíficas de la vía respiratoria.³

Se realizaron numerosas investigaciones que evalúan la función pulmonar en pacientes VIH positivos bajo TARV. Como conclusión se planteó una asociación entre las alteraciones respiratorias con la edad avanzada, el hábito de fumar y a cargas virales elevadas. A su vez, se demostró que el TARV es un factor predictivo independiente de aumento de obstrucción de la vía aérea.⁴

Los mecanismos que intervienen en el desarrollo de enfermedades pulmonares crónicas en pacientes con HIV no son claros. Se propone la participación de múltiples factores incluyendo un aumento de estrés oxidativo pulmonar, la recurrencia de infecciones respiratorias, la persistencia de la replicación viral, la activación inmune y la inflamación.⁵

Un estudio reciente realizado sobre 224 pacientes VIH controladores de elite (inmunidad conservada y carga viral indetectable sin tratamiento) mostró una mayor tasa de internación en esta población comparada con pacientes con VIH bajo tratamiento y otros no controlados. Las causas cardiovasculares y las pulmonares fueron las más frecuentes.⁶ Esto podría deberse a causas inflamatorias que aunque mínimas (son pacientes con carga viral suprimida por su propia respuesta inmune), serían suficiente para generar eventos clínicos.⁷

La infección por el VIH y el aparato respiratorio fueron foco de interés durante muchos años por el impacto de las complicaciones oportunistas a nivel pulmonar, hecho que fue perdiendo importancia por el avance del tratamiento antirretroviral, la reconstitución inmune y la menor progresión a eventos infecciosos y Sida. Los conocimientos actuales sobre el impacto que la inflamación del virus produce en los diferentes sistemas obligan a dirigir la mirada a los daños posibles que el árbol broncopulmonar puede sufrir.

El estudio proyectado ayudará a conocer la función pulmonar en pacientes sin hábito tabáquico, donde la acción inflamatoria y el propio virus puedan generar alteraciones.

MARCO TEORICO

En 1981 se publicaron por primera vez reportes oficiales de casos de una infección pulmonar rara, neumonía por pneumocytis carinii (actualmente denominado p. jiroveci), que afectaba a hombres jóvenes homosexuales. Posteriormente, se recibieron informes acerca de un tipo inusual de cáncer particularmente agresivo, el sarcoma de Kaposi en un grupo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en California y Nueva York. A fines del año, se acumularon 270 casos de inmunodeficiencia severa, dentro de los cuales 121 tuvieron un desenlace mortal. Al año siguiente se reconoce como enfermedad y se define al síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA).⁸

En 1983, Luc Montagnier, aísla un retrovirus de un paciente con poliadenopatías, al que llamó virus asociado a linfadenopatía (LAV). Fue en 1984, que se anuncia el descubrimiento del agente causal del SIDA, el virus linfotrópico de células T humanas tipo III (HTLV III), por el Dr. Gallo y su equipo, junto al desarrollo del primer test diagnóstico. Al poco tiempo, ambos grupos anunciaron que el LAV y el HTLV-III se trataban del mismo virus, el actual virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (VIH - I).⁹

El VIH, pertenece a la familia de los retrovirus, dentro de la subfamilia de los lentivirus. La causa más frecuente de enfermedad por HIV en todo el mundo es el VIH-1. El VIH-2 se identificó en 1986 en África occidental y es responsable de un cuadro clínico menos severo.¹⁰

Se estima que desde el inicio de la epidemia, a nivel global, 75 millones de personas se infectaron por el HIV. Se calculó que a fines del 2012, 35.3 millones convivían con el HIV, de los cuales 2.3 millones se trataron de nuevas infecciones.¹¹

En Argentina, viven hoy alrededor de 130 mil personas infectadas por el VIH, la mitad de las cuales conoce su condición. ¹²⁻¹³

En cuanto a la historia natural de la enfermedad, se ha logrado establecer un patrón característico del curso de la infección, con cuatro fases definidas. La fase inicial o síndrome retroviral agudo se acompaña de una enfermedad leve, tipo mononucleosis, con fiebre, adenopatías, cefalea, mialgia, odinofagia, exantema cutáneo y malestar general. La elevada viremia se acompaña de un descenso de linfocitos T helper (LT CD4+). El síndrome es autolimitado y se resuelve dentro de los 3 meses de la infección inicial, cuando se produce la respuesta inmune y la seroconversión. Luego de la infección primaria se observa una fase crónica asintomática o de latencia clínica, resultado de un balance entre la producción y eliminación del virus, creando un estado estacionario (estadio A de la CDC). A medida que la infección progresa, los niveles de CD4+ disminuyen, la replicación viral y destrucción celular exceden la capacidad de control por el sistema inmune y se manifiestan síntomas menores (estadio B de la CDC). Posteriormente, se manifiesta la fase final o de SIDA con la presentación de enfermedades oportunistas marcadoras (estadio C de la CDC).¹⁴

La clasificación de los CDC (centers of disease control), establece nueve estadios basados en el nadir (valor mínimo registrado) de CD4+ que se clasifican de 1 a 3 y la categoría clínica clasificada como A, B, C.

Categoría según la cifra de Linfocitos CD4	Categorías Clínicas		
	A	B	C
	Primoinfección Infección asintomática o LGP	Síntomas menores	Condiciones indicadoras de SIDA
(1) >500 cel/mm ³	A1	B1	C1
(2) 200-499/mm ³	A2	B2	C2
(3) < 200/mm ³	A3	B3	C3

Categoría A: Incluye a la primoinfección, la enfermedad asintomática con o sin Infadenopatía generalizada persistente.

Categoría B: Consiste (aunque no se limita a ellos) en la presencia de condiciones clínicas que no se incluyen en la categoría C.

- angiomatosis bacilar,
- candidiasis orofaríngea,
- candidiasis vulvovaginal persistente o poco respondedora a la terapéutica,
- displasia cervical moderada a severa,
- carcinoma cervical in situ,
- síntomas constitucionales como fiebre mayor o igual a 38,5 ° o diarrea por más de un mes, leucoplasia oral vellosa,
- púrpura trombocitopénica idiopática,
- listeriosis,
- enfermedad inflamatoria pélvica,
- neuropatía periférica.

Categoría C: Incluye la presentación de enfermedades marcadoras de SIDA

- Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
- Candidiasis esofágica
- Carcinoma de cérvix invasivo
- Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes
- Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a un mes

- Retinitis por citomegalovirus
- Encefalopatía por VIH
- Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de un mes de edad.
- Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Isosporidiasis crónica (> 1 mes)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt o equivalente
- Linfoma inmunoblástico o equivalente
- Linfoma cerebral primario
- Infección por *M.avium-intracellulare* o *M.kansasii* diseminada o extrapulmonar
- Tuberculosis pulmonar
- Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
- Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
- Neumonía recurrente
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. tiphy*
- Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de un mes de edad
- Wasting síndrome. ¹⁵

Se define como SIDA a los pacientes con VIH y que presentan menos de 200 LT CD4+ (categoría A3 y B3), como a aquellos que poseen criterios clínicos (categoría C1, C2, C3). ¹⁵

Con la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TAAR), comienza una era de cambios positivos con disminución de los eventos definidores de Sida, de la mortalidad e incluso de la transmisión viral. Los pacientes bajo tratamiento, sin embargo, comienzan a mostrar trastornos metabólicos, lipodistrofia y alteraciones cardiovasculares, que se atribuyen inicialmente a la terapéutica. ¹⁶

Un estudio denominado SMART que suspende el tratamiento, guiado por el recuento de linfocitos CD4, pone en evidencia que la interrupción del mismo

estuvo asociada a un mayor riesgo de enfermedad severa cardiovascular, renal o hepática. Se afianza a partir de allí el concepto de eventos serios no relacionados al Sida (ESNS), que se agregan a la historia natural de la enfermedad tanto en pacientes tratados como vírgenes de tratamiento. Los ESNS incluyen:

- a) Eventos cardiovasculares: infarto agudo de miocardio, necesidad de revascularización coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca descompensada; enfermedad tromboembolia venosa y trombosis arterial periférica.
- b) Alteraciones renales: insuficiencia renal con necesidad de hemodiálisis o trasplante renal.
- c) Trastornos hepáticos: hepatopatía descompensada e insuficiencia hepática.
- d) Neoplasias: todas aquellas no marcadoras de SIDA. ¹⁶

Actualmente se está intentando definir con mayor exactitud a estos eventos y evaluando incluir otras situaciones, como la aparición de diabetes mellitus en el paciente con VIH. ¹⁶

En nuestro medio, los ESNS más frecuentes son los de origen cardiovascular y las neoplasias no definidoras de SIDA. ¹⁷

En cuanto a la fisiopatología que explica estos eventos es compleja y multifactorial. Intervienen tanto los efectos propios del virus, la activación del sistema inmune asociada a inflamación y alteraciones en la coagulación, la presencia de comorbilidades y coinfecciones, así como la toxicidad del TAR. ¹⁷

El VIH produce daño directo a nivel orgánico. Se ha demostrado in vitro que tiene la capacidad de infectar a los hepatocitos, de producir citoquinas pro inflamatorias e inducir fibrosis hepática. También se comprobó que media en la

disrupción de los podocitos glomerulares, como la apoptosis de las células tubulares renales. ¹⁷

Un recuento menor de 100 CD4/ μ L en pacientes tratados con TAR se asocia a un aumento del riesgo del 30% en tener ESNS. ¹⁷

La infección con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C aumenta el riesgo de ESNS a pesar del TAR. Se asocia a un mayor riesgo de cirrosis y desarrollo de hepatocarcinoma, enfermedad renal y cardiovascular. ¹⁷

Al igual que en la población general, intervienen los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Se ha demostrado que los principales que contribuyen a la incidencia de infarto de miocardio en pacientes con HIV fueron la edad, sexo masculino, tabaquismo, enfermedad cardiovascular previa, dislipidemia y diabetes. ¹⁶ Los pacientes con HIV tienen una mayor prevalencia de tabaquismo, dislipidemia y abuso de sustancias. El tabaquismo aumenta la mortalidad en pacientes tratados y se asocia a un mayor riesgo de ESNS ¹⁷

La infección activa se asocia con la elevación de algunos marcadores inflamatorios como interleuquina 6 y disminución de adiponectina circulante. También se produce una activación de la cascada de la coagulación con aumento del dímero D. Los niveles elevados de estos marcadores se han asociado a un mayor riesgo cardiovascular. Al mismo tiempo se han asociado a un mayor riesgo de padecer cáncer. ¹⁷ El aumento de proteína C reactiva predice progresión en la enfermedad por VIH y mortalidad. ¹⁶

Los efectos adversos del TAR también contribuyen. Los IP, como lopinavir, y los Inhibidores nucleósidos como ddI y abacavir, se asocian a un mayor riesgo CV. ¹⁷

Enfermedad pulmonar en el paciente con HIV y SIDA

La enfermedad pulmonar es una de las complicaciones habituales de la infección por VIH siendo su manifestación más frecuente la neumonía. Las dos causas más comunes son las infecciones bacterianas y por PCP. Otra causa importante de infiltrados pulmonares son las infecciones micobacterianas, las infecciones micóticas, la neumonitis intersticial inespecífica, el sarcoma de Kaposi y los linfomas.¹⁰

La neumonía bacteriana constituye una causa frecuente de consulta e internación. Los principales agentes etiológicos son el *Streptococcus pneumoniae* y en orden decreciente el *haemophilus influenzae* y el *staphylococcus aureus*. Deben considerarse bacterias gramnegativas en pacientes con bajo recuento de LT CD4+.³

La infección neumocócica puede presentarse en forma de sinusitis, neumonía, bacteriana o una combinación de las anteriores. Este tipo de infección puede presentarse en pacientes con sistemas inmunes relativamente intactos, aunque vale la pena destacar que la respuesta inmune es proporcional al recuento de CD4.¹⁰

La PCP es la causa más frecuente de neumonía en los pacientes con menos de 200 CD4+. Los pacientes con PCP por lo general presentan fiebre, tos improductiva o con una expectoración blanquecina escasa. También pueden quejarse de dolor retroesternal que empeora con la inspiración.³

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* (TBC), tiene una alta incidencia en Argentina y en los pacientes con VIH su presentación es 500 veces más frecuente que en la población general. En los pacientes HIV positivos es más usual el compromiso extrapulmonar y la presencia de micobacteriemia. Con

respecto a la enfermedad pulmonar, se suele manifestar con hemoptisis y formas cavitadas.³

Las infecciones por micobacterias atípicas también son usuales. La más frecuente es la infección por *M. avium* o por especies de *M. intracellulare*, el llamado complejo de *M. avium* (MAC). Aparece en fases avanzadas de la infección en pacientes con recuentos de CD4 + de menos de 50 células/mm³. Se presenta como una enfermedad diseminada, con fiebre, pérdida de peso y sudación nocturna.¹⁰⁻³

Los pacientes con SIDA pueden presentar infecciones fúngicas pulmonares además de PCP. La histoplasmosis es característica de nuestra zona, produce afección pulmonar y/o formas diseminadas con compromiso cutáneo mucoso, hepatoesplénico y medular. La criptococosis pulmonar se presenta por fiebre tos, disnea y en algunos casos hemoptisis. Cerca de la mitad presentan fungemia y 90% sufren una infección concomitante del SNC. La coccidioidomicosis ocurre en pacientes con menos de 250 CD4 en áreas endémicas.¹⁰⁻³

Se han descrito dos tipos de neumonía intersticial idiopática; la neumonitis intersticial linfática (LIP) y la neumonía intersticial inespecífica (NIP). La LIP es frecuente en niños, se manifiesta con un infiltrado linfocítico benigno en los pulmones. El trastorno cura espontáneamente. La NIP se detecta hasta en la mitad de pacientes no tratados, de manera igual que la LIP corrige por sí sola.¹⁰

La hipertensión pulmonar relacionada con el VIH se observa en un 0.5% de los pacientes infectados. El tratamiento ARV no parece producir beneficios claros y el pronóstico es malo.¹⁰

Además de la piel, el sistema gastrointestinal y los pulmones son los órganos más afectados por el sarcoma de Kaposi. Las lesiones pulmonares suelen manifestarse por disnea. En la radiografía se observa un infiltrado bibasal que borra el borde del mediastino y diafragma. Suele asociarse a derrame pleural. ¹⁰

El linfoma puede afectar cualquier localización orgánica. La localización extraganglionar más frecuente es el SN. El linfoma sistémico comúnmente abarca vías gastrointestinales, médula ósea, hígado y pulmón. La enfermedad pulmonar se manifiesta por masas, nódulos múltiples o infiltrado intersticial. ¹⁰

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es una patología caracterizada por una limitación persistente, progresiva en el flujo del aire y que no es reversible por completo. Incluye al enfisema, término anatomopatológico definido por la destrucción y ensanchamiento de los alveolos pulmonares y la bronquitis crónica, un cuadro clínico definido por la presencia de tos crónica productiva por al menos tres meses en los últimos dos años y estrechez de los bronquiolos finos. La bronquitis crónica es una entidad clínica independiente, que puede acompañarse o no de limitación al flujo del aire. Solo se considera EPOC cuando existe una obstrucción duradera que genera esta alteración. ¹⁸

La causa de la limitación del flujo se asocia a inflamación crónica en respuesta a diversas noxas. Se produce destrucción del parénquima pulmonar, alteración de la anatomía normal, con estrechez y aumento de resistencia de las vías respiratorias; en consecuencia se observa una disminución del volumen espiratorio forzado con incremento del volumen residual. ¹⁸

La prevalencia de EPOC es superior en los mayores de 40 años. Sin embargo no está claro si la edad contribuye a su desarrollo, o su aparición en edades más avanzadas es producto a la exposición más prolongada a otros factores de riesgo. Las últimas cifras recolectadas demuestran que la neumopatía obstructiva afecta por igual a hombres y mujeres, esto refleja una equiparación en cuanto al hábito de fumar en ambos sexos. Algunos estudios afirman que las mujeres son más susceptibles a los efectos del cigarrillo que los hombres.¹⁸

Existe una relación causal entre el tabaquismo y la aparición de EPOC. Los fumadores tienen una mayor prevalencia de síntomas respiratorios, presentan un deterioro acelerado del volumen de aire expulsado dentro del primer segundo (VEF₁) y una mayor mortalidad que los no fumadores. Los fumadores pasivos también presentan un mayor riesgo de padecer EPOC.¹⁸

Aunque el tabaquismo es el factor de riesgo mejor estudiado, la obstrucción del flujo de aire es muy variable en los fumadores y también se presenta en los no fumadores. La EPOC es resultado de una interacción de los genes con el ambiente.¹⁸

El factor de riesgo genético mejor documentado es la deficiencia de alfa-1 antitripsina, un inhibidor de la proteasa sérica, que ejerce un rol protector a nivel del tejido conectivo pulmonar. Esta enzima cumple la función de evitar el daño proteolítico que produce la elastasa secretada por los neutrófilos durante la respuesta inmune.¹⁹

Aunque las infecciones de las vías respiratorias son causa de exacerbación de las EPOC, no se ha demostrado una relación entre las infecciones y la evolución de la neumopatía obstructiva crónica.^{20 -21} Una historia de infecciones

respiratorias severas durante la infancia se asocia con una función pulmonar reducida. ²⁰

Es posible que algunos humos y polvos presentes en ocupaciones específicas, intervengan en la patogénesis de COPD, pero la magnitud de estos efectos parece ser menos importante que los del tabaquismo. La contaminación ambiental también constituye un factor de riesgo. ¹⁹

Para confirmar el diagnóstico de EPOC, es fundamental la realización de una espirometría o prueba funcional respiratoria. Entre los diversos índices derivados de una espiración forzada, la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio espirado en el primer segundo (VEF_1) son los más usados. Otro dato importante de obtener es la relación VEF_1/CVF , también llamado índice de Tiffenau, cuyo valor normal se encuentra entre 0,70 – 0,80, lo cual indica que entre el 70 a 80% de la CVF es espirada en el primer segundo. En las EPOC y en el asma puede evidenciarse un patrón obstructivo, que se caracteriza por un descenso de la relación VEF_1/CVF , el VEF_1 , el flujo pico y el FEF 25/75. La severidad de la EPOC puede clasificarse de acuerdo a los criterios enunciados en la siguiente tabla (tabla 1). ²⁰

Tabla 1: clasificación de la severidad de la EPOC

Severidad de la EPOC	
En pacientes con $VEF_1 < 0,7$	
Etapa I: leve	$VEF_1 < 80\%$
Etapa II: moderado	$VEF_1 \geq 50\% - < 80\%$
Etapa III: severo	$VEF_1 \geq 30 - < 50\%$
Etapa IV: muy severo	$VEF_1 < 30\%$

Debido al aumento de la prevalencia de las enfermedades respiratorias no infecciosas, es fundamental una mayor investigación acerca del tema.

PROBLEMA:

¿El VIH puede asociarse a alteraciones en la función pulmonar?

HIPÓTESIS:

El VIH se asocia a una disminución de la función pulmonar, a pesar de la ausencia de factores de riesgo como el tabaquismo y el deterioro del estado inmunitario.

OBJETIVOS:

Generales:

- Estudiar la función pulmonar en un grupo de pacientes VIH positivos.

Específicos:

- Investigar la presencia de alteraciones de la función respiratoria en pacientes VIH positivos sin inmunocompromiso.
- Comparar la función respiratoria de pacientes VIH con la población general (grupo control).
- Evaluar la función pulmonar según el sexo y la edad del paciente.
- Analizar la función pulmonar en relación al valor de CD4.
- Estudiar la función pulmonar de acuerdo a presencia de síntomas, enfermedad respiratoria y/o antecedentes de las mismas.
- Establecer la relación entre alteración de la función pulmonar y uso de tratamiento antirretroviral.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio prospectivo, de tipo observacional y descriptivo en pacientes VIH positivos (casos) comparados con pacientes VIH negativos (controles). Se estudió la función pulmonar en reposo.

Los pacientes fueron asistidos en el Instituto CAICI (Centro de Asistencia e Investigación Clínica Integral) de la ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina. El estudio se realizó entre el 1 de mayo y el 30 de octubre de 2014.

Criterio de inclusión:

- Pacientes VIH positivos mayores de 18 años.
- Que presenten un recuento de CD4 mayor de 350 células/ml.
- Estén o no en tratamiento antirretroviral.
- Pacientes VIH negativos en el grupo control.

Criterio de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Con recuento CD4 < a 350 células/ml.
- Fumadores activos o con antecedentes tabáquicos.
- Enfermedad respiratoria aguda
- Neoplasia pulmonar
- Alergia a broncodilatadores

Las variables a analizadas fueron:

Cualitativas:

- Sexo (masculino/femenino/ transexual).
- Antecedentes de enfermedad respiratoria.
- Síntomas respiratorios.
- Enfermedad respiratoria.

Cuantitativas:

- Edad del paciente.
- Año de diagnóstico.

- Esquema antirretroviral si estuviera bajo tratamiento.
- Tiempo de tratamiento.
- Valor de Linfocitos CD4+ (Valor absoluto y relativo).
- Valor de la carga viral plasmática.
- Parámetros espirométricos: capacidad vital forzada; volumen de aire espirado en un segundo; relación VEF₁/ CVF.

Luego de aceptar el consentimiento informado (anexo 1). Se realizó una entrevista y revisión de la historia clínica del paciente evaluando la presencia de síntomas/signos respiratorios, se realizó la toma de signos vitales y se una espirometría.

Para llevar a cabo el estudio funcional respiratorio se utilizó un espirómetro Easy One (nidd medical technologies).

Previo al examen, el paciente no debe realizar ejercicio vigoroso (al menos treinta minutos). Cinco minutos antes de la prueba el paciente debe estar sentado y relajado. Con el paciente sentado con la espalda erguida, mirando al frente y las piernas extendidas, se le conecta la boquilla del espirómetro en la boca, ocluyendo la nariz con una pinza nasal. Se le solicita que respire a volumen corriente (no más de cinco ciclos) y que posteriormente realice una inspiración rápida y completa hasta alcanzar la capacidad pulmonar total. Después de una pausa de un segundo debe iniciar una exhalación forzada, con la máxima rapidez, por al menos seis segundos sin detenerse. La espirometría supuso un mínimo de tres maniobras de espiración forzada para conseguir criterios de aceptabilidad. Posteriormente se hicieron dos disparos de fenoterol en aerosol repitiendo la prueba.

Tamaño de la muestra: 46 pacientes con VIH y 22 en el grupo control (relación 2/1)

Análisis estadísticos:

Los datos extraídos de historias clínicas fueron codificados y cargados en la planilla de Microsoft Office para luego ser analizados con el programa estadístico SPSS.

Las variables cuantitativas se describieron a través de medianas, promedios, desvíos estándares, mínimos y máximos. Para las variables cualitativas se usaron frecuencias absolutas y relativas.

Se realizaron gráficos de sectores, barras comparativas, histogramas y box plots.

Para la comparación entre variables se utilizó el test de Irwin Fisher y se consideraron estadísticamente significativas las pruebas de hipótesis con valores de p asociados inferiores a 0,05 ($p < 0,05$).

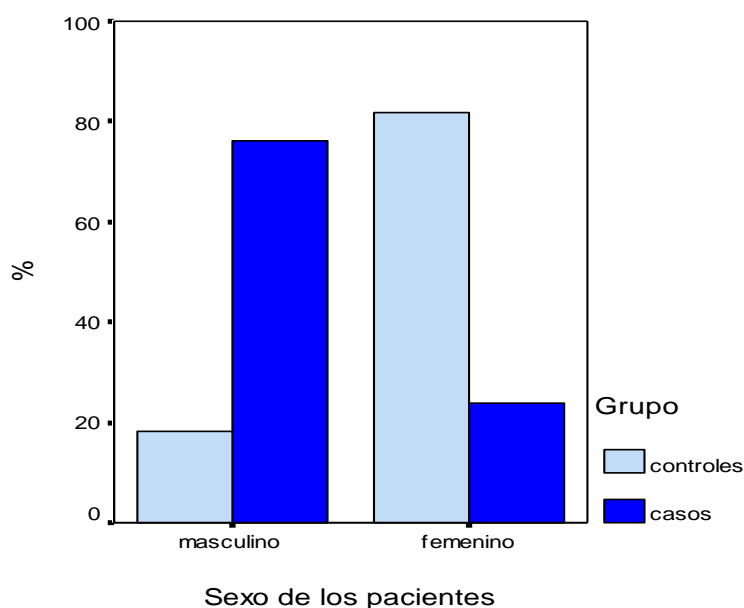
Se utilizó el test estadístico U de Mann Whitney.

RESULTADOS

Luego de un análisis de la historia clínica y una entrevista en búsqueda de síntomas respiratorios, se estudiaron 68 pacientes a los que se les realizó el examen espirométrico. 46 (67%) VIH positivos (casos) y 22 (32,4%) VIH negativos (controles). Todos contaban con los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión. Fueron excluidos 24 pacientes que no presentaban un buen estado inmunitario (6), uno con enfermedad neoplásica y aquellos quienes por cuestiones técnicas no pudieron realizar la espirometría (17).

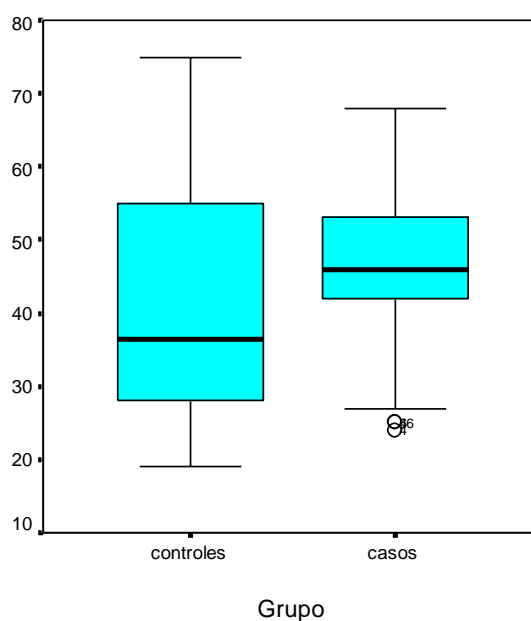
Dentro de la población VIH positivo el 76,1% (35) corresponde a pacientes de sexo masculino, mientras que 23,9% (12) a sexo femenino. De los individuos VIH (-) el 18,2% (4) son de sexo masculino y el 81,8% (18) femenino (gráfico 1).

Gráfico 1: Sexo de los pacientes según grupo



La edad promedio de los casos es de $46,7 \pm 10,9$ años, con una edad mínima de 24 años y una máxima de 68 años (mediana 46 años). La edad promedio de los pacientes controles es de $40,9 \pm 16,4$ años, con una edad mínima de 19 años y una máxima de 75 años (mediana 36,5 años) (gráfico 2).

Gráfico 2: Edad de los pacientes según grupo



La población estudiada no presenta enfermedades respiratorias crónicas. De los pacientes portadores de VIH, 10,9% (5) refirieron tener síntomas respiratorios, entre los cuales se enumeraron: disnea (2), disnea ante realización de ejercicio físico (2) y episodios de broncoespasmo (1). A su vez, un 26.1% (12) presentaron antecedentes de enfermedades respiratorias, entre las que se mencionaron: alergia (2), PCP (1), TBC (1), neumonía bacteriana (4), broncoespasmo (3), bronquitis (1). Los 22 individuos VIH negativos negaron la presencia de síntomas respiratorios y el de antecedentes de patología respiratoria.

En los pacientes con VIH, el tiempo promedio de diagnóstico es de $8 \pm 7,04$ años, con un tiempo mínimo menor a un año (2014) y un tiempo máximo de 25 años (1989). El 82,2% (37) de los pacientes se encuentran bajo tratamiento antirretroviral. Las combinaciones de TARV utilizadas se describen en la tabla 2.

Tabla 2: Esquemas de TARV utilizados

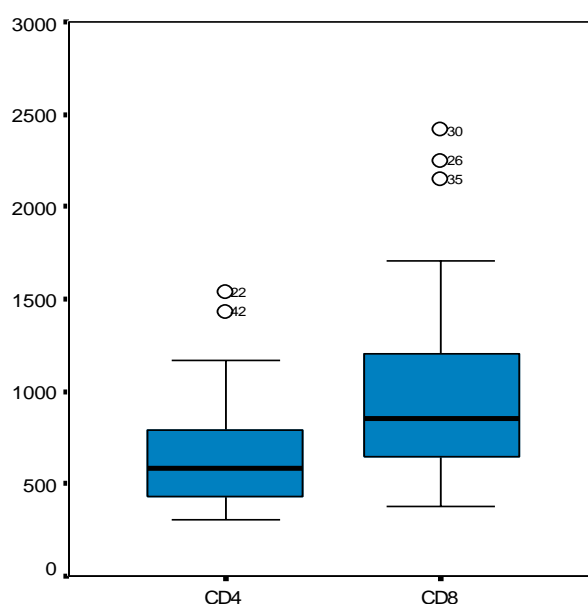
Esquema de tratamiento antirretroviral actual	Frecuencia	%
Esquemas basados en INNTI	23	62
Esquemas basados en IP	13	35
Esquemas basados en ICCR5	1	3
Total	37	100

INNTI: Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa
IP: inhibidor de la proteasa
ICCR5: Inhibidor de R5

En cuanto a los datos de laboratorio, se consideraron los últimos valores registrados en la historia clínica de cada paciente, analizándose 44 informes del año 2014.

El promedio de CD4 es de $644,1 \pm 283,8$; con un mínimo de 306 y un máximo de 1536. El recuento de CD8 se registró en 42 de los 46 pacientes, el promedio de CD8 es de $984,4 \pm 488,8$; con un mínimo de 376 y un máximo de 2413. (Gráfico 3).

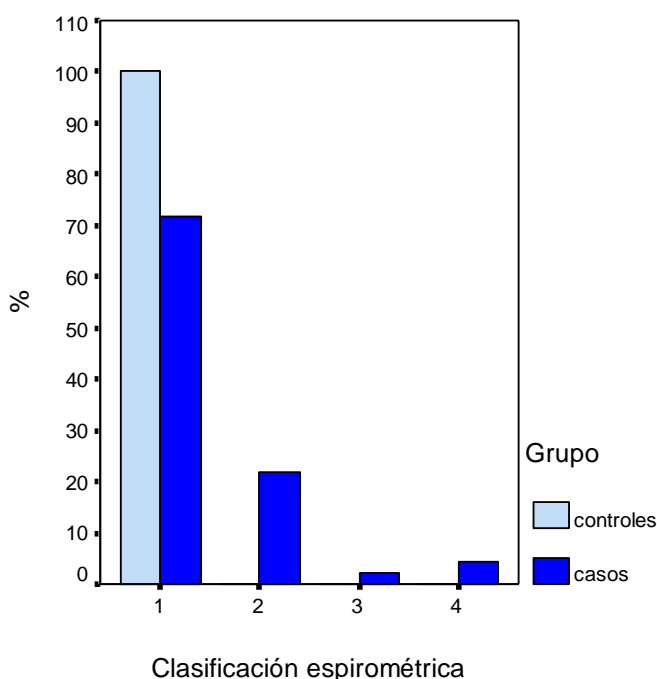
Gráfico 3: Recuento de CD4 y CD8



La función ventilatoria se encontró alterada en un 28,3% de pacientes con VIH (13). Se distinguieron los siguientes resultados espirométricos anormales: 21,7% (10) presentó moderada obstrucción de la vía aérea, el 2,2% (1) obstrucción leve de la vía aérea y el 4,3% (2) restricción de la vía aérea. En el 71,7% (33) restante la función respiratoria se encontraba conservada. En el

grupo control la totalidad de los pacientes 100% (22) mostraron parámetros de función respiratoria normal (Gráfico 4). En base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 95% se concluye que existen diferencias estadísticamente significativas entre la función pulmonar y el grupo al que pertenece el paciente ($p=0,02$).

Gráfico 4: Función pulmonar según grupo



Referencias
1- Función ventilatoria normal
2- Obstrucción de la vía aérea moderada
3- Obstrucción de la vía aérea leve
4- Restricción de la vía aérea

Los controles presentaron una relación $VEF_1/CVF \geq 0,70$, un $VEF_1 \geq 80\%$ y una $CVF \geq 80\%$, valores espirométricos representativos de una función respiratoria normal.

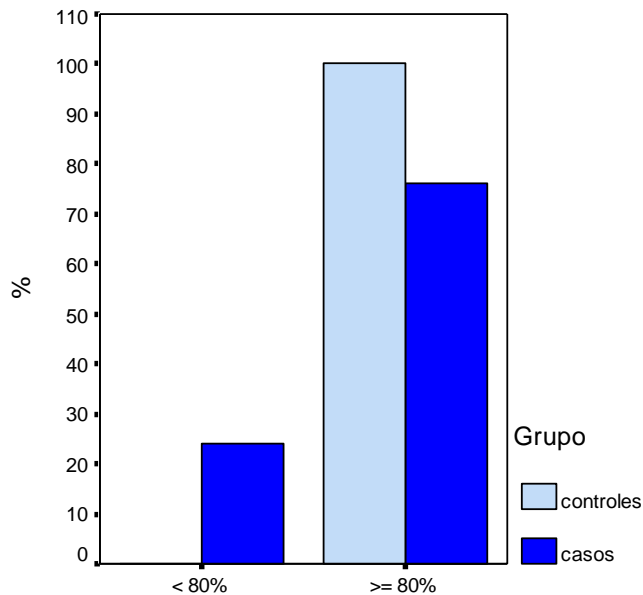
Entre los pacientes con VIH, 21,7% (10) registraron cifras disminuidas del Índice de Tiffenau inferiores a 0,70 (Tabla 3).

Tabla 3: Índice de Tiffenau

Índice de Tiffenau		Grupo	
		Controles	Casos
< 0,70	N	0	0
	%	100%	0%
≥0,70	N	21	36
	%	95,5%	78,3%
Total	N	22	46
	%	100%	100%

Un 23,9% (11) tuvieron valores del volumen espiratorio forzado en el 1º segundo menor al 80% (Gráfico 5).

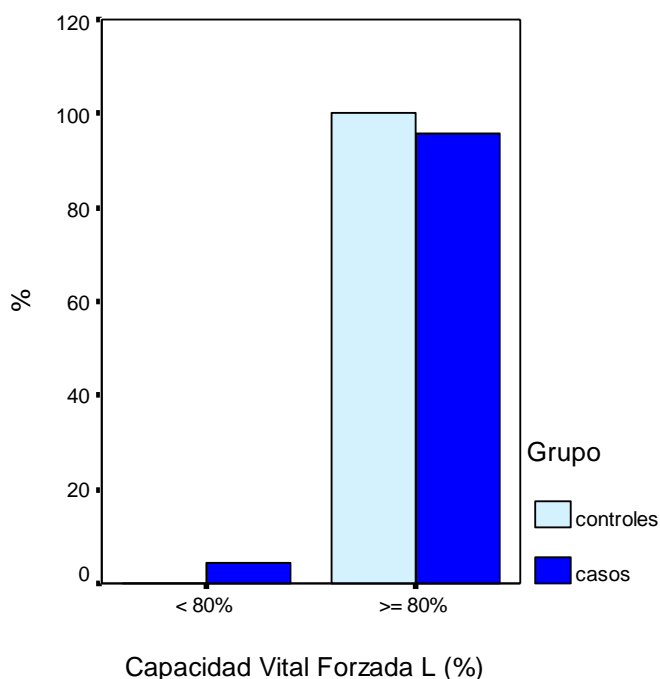
Gráfico 5: VEF1 (%) según grupo



Volumen espiratorio forzado en el 1º seg. (%)

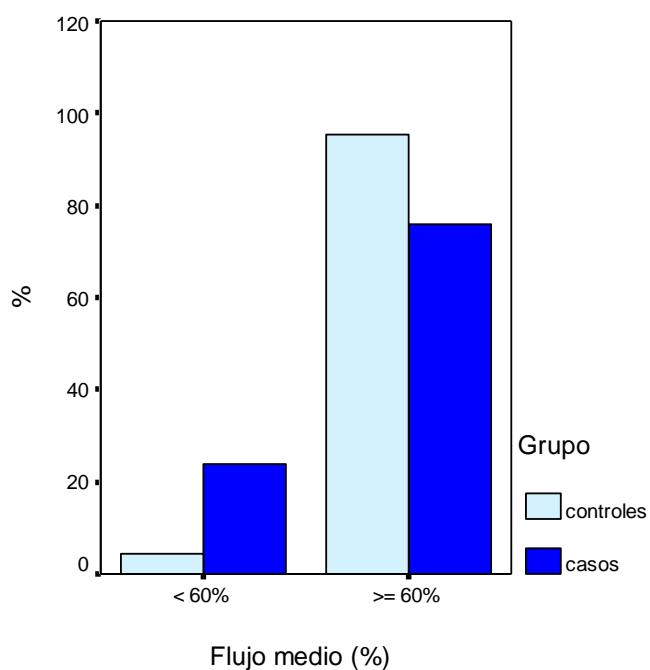
Dos (4.3%) de los pacientes con VIH Presentaron una CVF inferior al 80% (Gráfico 6).

Gráfico 6: CVF L (%) según grupo



En el análisis del FEM 25/75, se encontró que en la población VIH negativo, el 4,5% (1) tuvieron valores alterados de este parámetro, menores al 60%. Entre los casos, un 23,9% (11) presentaron un flujo espiratorio medio alterado.

Gráfico 7: Flujo Medio (%) según grupo

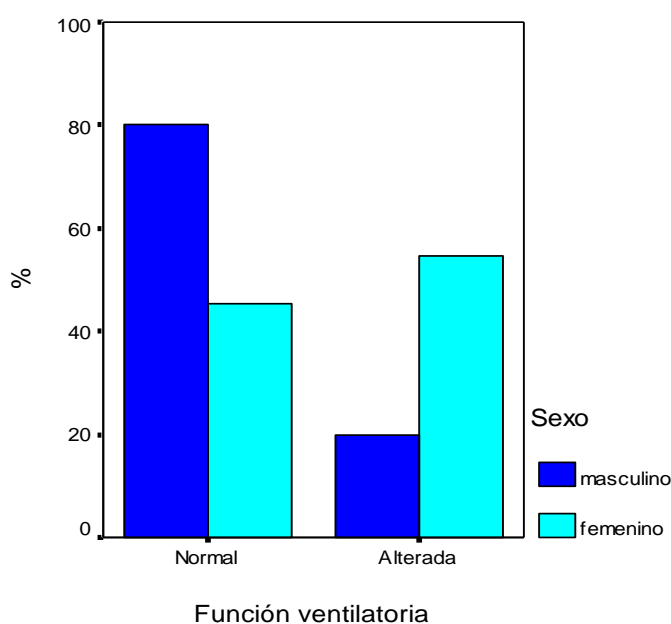


Entre los casos, en el grupo masculino el 80% (28) presenta función ventilatoria normal y el 20% (7) obstrucción de la vía aérea moderada. En las mujeres el 45,5% (5) presenta función ventilatoria normal y el 54,5% una alteración de la misma: el 20% (7) obstrucción de la vía aérea moderada, el 9,1% (1) obstrucción de la vía aérea leve y el 18,2% (2) restricción de la vía aérea. (Tabla 4). En base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 95% se concluye que existen diferencias estadísticamente significativas entre la función pulmonar y el sexo del paciente ($p=0,05$).

Tabla 4: Función pulmonar discriminada según sexo y función pulmonar del paciente

Grupo			Clasificación espirométrica				Total	
			Función ventilatoria normal	Obstrucción moderada de la vía aérea	Obstrucción leve de la vía aérea	Restricción de la vía aérea		
Controles	Sexo	M	N	4	0	0	0	4
			%	100%	0%	0%	0%	100%
Casos	Sexo	F	N	18	0	0	0	18
			%	100%	0%	0%	0%	100%
		M	N	28	7	0	0	35
			%	80%	20%	0%	0%	100%
		F	N	5	3	1	2	11
			%	45,5%	27,3%	9,1%	18,2%	100%

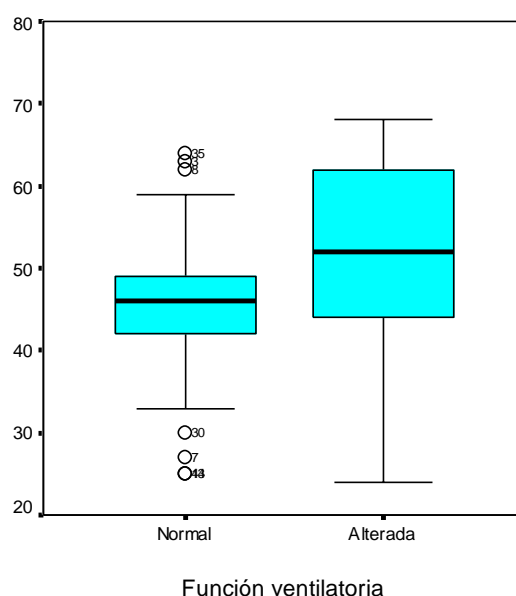
Gráfico 8: Relación entre sexo de paciente y función pulmonar (casos)



La edad promedio de los pacientes con función ventilatoria normal es de $44,9 \pm 10,1$ años, con una edad mínima de 25 años y una máxima de 64 años. La mediana es de 46 años.

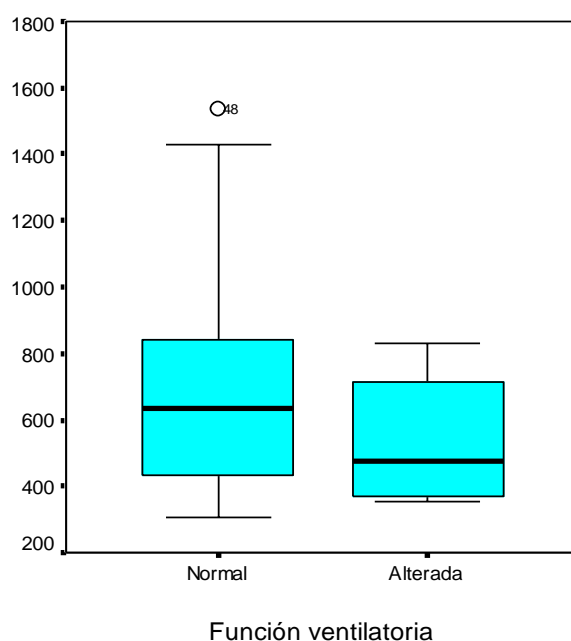
La edad promedio de los pacientes con función ventilatoria alterada es de $51,4 \pm 12,1$ años, con una edad mínima de 24 años y una máxima de 68 años. La mediana es de 52 años. En base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 95% se concluye que no existen diferencias estadísticamente significativas en las edades promedios entre los grupos con función ventilatoria normal y alterada ($p=0,08$).

Gráfico 9: Función ventilatoria y edad (casos)



En cuanto a la relación de la función pulmonar y el estado inmunitario de los pacientes, se observó que quienes mantuvieron los parámetros espirométricos normales, tenían un valor promedio de CD4 absolutos de $692,7 \pm 308,3$. Aquellos que mostraron una alteración en el flujo de aire registraron un valor de $528,2 \pm 174$ de células (Gráfico 10). En base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 95% se concluye que no existen diferencias estadísticamente significativas en el recuento promedio de CD4 y los grupos con función ventilatoria normal y alterada ($p=0,12$).

Gráfico: 10 Función ventilatoria y recuento de CD4



Con respecto a la relación entre la presencia de síntomas y obstrucción de la vía aérea, 92,3 % (12) de los pacientes VIH con alteración de la función pulmonar no tenían síntomas respiratorios, mientras que 7,7% (1) que presentaba una obstrucción moderada de la vía aérea los manifestaba (Tabla 5).

Tabla 5: Relación entre presencia de síntomas respiratorios y función ventilatoria.

Grupo			Clasificación espirométrica				Total
			Función ventilatoria normal	Obstrucción de la vía aérea moderada	Obstrucción de la vía aérea leve	Restricción de la vía aérea	
Controles	Síntomas Respiratorios	no	22	0	0	0	22
		%	100%	0%	0%	0%	100%
Casos	Síntomas Respiratorios	si	0	0	0	0	0
		%	0%	0%	0%	0%	0%
Casos	Síntomas Respiratorios	no	29	9	1	2	41
		%	70,7%	22%	2,4%	4,9%	100%
Casos	Síntomas Respiratorios	si	4	1	0	0	5
		%	80%	20%	0%	0%	100%

Entre los casos que manifestaron una patología respiratoria pasada, un 50% presentó alteraciones de los valores espirométricos. 41,7% tenía una

obstrucción moderada de la vía aérea y un 8,3% mostró un patrón restrictivo al flujo de aire (Tabla 6).

Tabla 6: Relación entre presencia de antecedentes de enfermedad respiratoria y función ventilatoria.

Grupo			Clasificación espirométrica				Total	
			Función ventilatoria normal	Obstrucción de la vía aérea moderada	Obstrucción de la vía aérea leve	Restricción de la vía aérea		
controles	Antecedentes de enfermedades respiratorias	no	N	22	0	0	0	22
			%	100%	0%	0%	0%	100%
casos	Antecedentes de enfermedades respiratorias	si	N	0	0	0	0	0
			%	0%	0%	0%	0%	0%
		no	N	27	5	1	1	34
			%	79,4%	14,7%	2,9%	2,9%	100%
	si	N	6	5	0	1	12	
		%	50%	41,7%	0%	8,3%	100%	

De los pacientes que no se encontraban en tratamiento, un 12,5% (1) presentó obstrucción de la vía aérea moderada. Entre los que si recibían medicación, 32,4% (12) tenían alteración de la vía aérea, en contraste a un 67,6% (25) que no. En base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 95% se concluye que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la función pulmonar y el tratamiento antirretroviral del paciente ($p=0,81$) (Tabla 7)

Tabla 7: Relación entre TAR y función ventilatoria.

Clasificación de la función pulmonar		Tratamiento Antirretroviral	
		no	si
Función ventilatoria normal	n	7	25
	%	87,5%	67,6%
Función ventilatoria alterada	n	1	12
	%	12,5%	32,4%
Total	n	8	37
	%	100%	100%

Los casos con función ventilatoria normal fueron diagnosticados de VIH con un promedio de $7,5 \pm 6,5$ años, con un mínimo de diagnóstico de 0 año y un máximo de 21 años de diagnóstico. En cuanto a los que presentaron alteración de la vía aérea el promedio de los años en que se efectuó

el diagnóstico es de $9,2 \pm 8,5$. Aquellos con restricción de la vía aérea presentaron una mayor evolución de la enfermedad en tiempo, seguida por los que padecían una obstrucción moderada de la vía aérea y por último los que tenían una obstrucción leve de ingreso de aire. (Tabla 8)

Tabla 8: Relación entre años desde el diagnóstico de VIH y función ventilatoria.

Función Ventilatoria	N	Mínimo	Máximo	Mediana	Promedio	Desvío estándar
Normal	32	0	21	6,5	7,5	6,5
Alterada	13	0	25	5	9,2	8,5

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero diseñado para evaluar la función respiratoria en pacientes con VIH, sin hábito tabáquico, en buen estado inmunológico, con el objetivo de demostrar alteraciones en la función pulmonar que no estuvieran influenciadas por estos factores. Esta constituye la diferencia principal con los estudios presentes, que analizan la función pulmonar en pacientes donde el factor de riesgo tabáquico es predominante.

En Estados Unidos se realizaron una serie de estudios epidemiológicos, que demostraron la asociación entre la infección por HIV y la EPOC. Un estudio observacional prospectivo realizado entre 2001 y 2002 por Crhothers et al., incluyó 1.031 pacientes HIV positivos y 740 HIV negativos, de sexo masculino pertenecientes a la Veteran Aging Cohort Study. Luego del ajuste de los resultados según edad, raza/etnia, cantidad de paquetes de cigarrillos/año, adicción endovenosa e ingesta de alcohol, se determinó que la infección por VIH aumentó la probabilidad de tener EPOC en un 50- 60%, constituyendo un factor de riesgo independiente. La comparación de individuos infectados con y sin EPOC mostró que la media de CD4 fue más baja en aquellos con diagnóstico de la patología. Sin embargo no se encontraron diferencias en cuanto a niveles de carga viral, o uso de TARV. ¹

Otro análisis que incluyó una muestra más extensa de pacientes, amplió la investigación comparando la incidencia de EPOC en pacientes VIH positivos con negativos. Datos obtenidos de más de 33000 infectados y más de 66000 controles, demostró que la incidencia de la enfermedad fue significativamente más elevada en aquellos portadores del virus (20.3 cada 1000 personas/año), comparado con no infectados (17.5 cada 1000 personas/año). La EPOC fue la enfermedad respiratoria no infecciosa más frecuente, con una prevalencia del 16%. ²¹

Hallazgos similares se obtuvieron en la investigación llevada a cabo en el instituto CAICI, que demostró la presencia de alteración de la función pulmonar superior entre los individuos VIH positivos que en la población general. El tratamiento antirretroviral no fue condicionante de la función pulmonar. En este trabajo se estudiaron pacientes con CV indetectable y que tenían un valor

absoluto mayor o igual a 350 CD4, no obteniéndose una relación significativa entre los valores espirométricos y el número de CD4 de los pacientes.

Gringo et al., a través de la evaluación espirométrica de 167 pacientes infectados, reportaron que un 21% de pacientes con VIH presentaban una limitación irreversible del flujo de aire. 47.3% presentaban síntomas respiratorios al momento de la realización del estudio. La toma de TARV (presente en un 81%) junto a un mayor número de paquetes de cigarrillo/año, condicionaron la obstrucción de la vía aérea. Por el contrario, no se demostró asociación entre niveles de CV plasmática ni de CD4.²²

De la población VIH estudiada en Rosario, un 28,3% presentó alteración pulmonar, cifra superior a la obtenida en el trabajo de Gringo et al. Los pacientes evaluados eran no fumadores, encontrándose exentos de este factor de riesgo. Las conclusiones respecto a los parámetros de laboratorio fueron las mismas.

Un estudio observacional realizado por Drummond et al entre 2007 y 2009, que consistió en la realización de espirometrías semestrales a 1064 individuos con antecedentes de adicción endovenosa. En los VIH positivos, se observó la relación entre la presencia de EPOC y CV elevada. Aquellos con una CV >200.000 copias/ml presentaron un riesgo superior (3.4) de padecer EPOC que los HIV negativo. Esta asociación persistía ante la administración de TARV. No se observó relación con el nivel de CD4.²³

Las conclusiones respecto al TARV y al valor de células CD4 coinciden con las de nuestra investigación.

En España, Sampérez G et al. incluyeron un total de 271 pacientes portadores del virus, entre los cuales un 95.6% se encontraban bajo TARV, 92% tenían CV indetectable y la mediana del valor de linfocitos T CD4 era de 531 células (392-813) cel/ μ L. Por medio de la realización de una espirometría, un examen de difusión pulmonar y una tomografía axial computada, se observó la presencia de limitación de flujo de aire en un 17.2%, la capacidad de difusión de aire se encontró disminuida en un 52.2% y se realizó diagnóstico de enfisema en un 10.5-37.7% de los pacientes. Los principales factores de riesgo fueron el cigarrillo y la infección previa por TBC.²⁴

En Italia, Meddedu et al. realizaron un estudio transversal, donde se inscribieron 111 pacientes con HIV y 65 controles. Se demostró una prevalencia superior de síntomas respiratorios y de EPOC en los infectados por el virus. Al mismo tiempo, el tabaquismo y el antecedente de neumonía bacteriana constituyeron factores de riesgo determinantes para el desarrollo de la enfermedad.²⁵

Los resultados de este estudio difieren con los obtenidos en CAICI, donde no se halló relación entre obstrucción de vía aérea y síntomas respiratorios. Un 92,3 % (12) de los pacientes VIH con alteración de la función pulmonar no refirieron clínica. Entre los casos que manifestaron una patología respiratoria pasada, un 50% presentó alteraciones de los valores espirométricos.

En Inglaterra, una investigación llevada a cabo por Hollington et al., entre 2012 y 2013, también confirmó el aumento de incidencia de EPOC en personas con HIV (15%) por sobre la población general (1.6%). En este estudio, se reclutaron 133 pacientes HIV positivos, 92.5 eran hombres y el 90% estaban bajo tratamiento ARV. La edad y la duración de la infección por el HIV constituyeron factores determinantes en la limitación del flujo de aire, con una mayor caída del índice VEF1/CVF. Aunque en este estudio un 70% de individuos eran fumadores o ex fumadores, no se demostró la asociación entre la EPOC y el hábito tabáquico.²⁶

Los hallazgos divergen con los datos obtenidos en la población de Rosario, en la que no existieron diferencias estadísticamente significativas en las edades promedios entre los grupos con función ventilatoria normal y alterada ($p=0,08$).

Con respecto a las mayores alteraciones respiratorias encontradas en las mujeres estudiadas, no se observó en otros estudios, donde la mayoría de los pacientes eran varones.

CONCLUSIONES

La población de pacientes VIH positivos presentó alteraciones en la función respiratoria con significación estadística comparada con el grupo control ($P=0.02$), con un predominio notable del componente obstructivo de la vía aérea.

En cuanto al sexo en relación a la función respiratoria, las mujeres VIH positivas manifestaron alteraciones con mayor frecuencia ($P=0.05$). No se observaron diferencias por edad; recuento de CD4 ni relacionado con esquema de tratamiento antirretroviral.

La mitad de los pacientes que exhibieron antecedentes clínicos respiratorios tuvieron función ventilatoria alterada.

El trabajo es el primero en demostrar la presencia de alteraciones de la función respiratoria en pacientes VIH sin hábito tabáquico y con inmunidad conservada. El deterioro funcional pulmonar evidenciado en esta población podría estar relacionado a la acción inflamatoria causada por el virus. Un mayor número de pacientes y su seguimiento a largo plazo permitirán confirmar esta posibilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Crothers K; Huang L [et al]. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *American Journal of respiratory and critical care*. 2011. 183 (3): 388–395.
2. Lupo S. Infecciones oportunistas en el paciente con HIV y SIDA. En: Greca A, Gallo R [et al.]. *Terapéutica Clínica*. 1ra ed. Rosario: Corpus libros, 2011. Cap. 72, p. 667-674.
3. Lupo S. El paciente con HIV y Sida. En: Greca A, Gallo R [et al.]. *Terapéutica Clínica*. 1ra ed. Rosario: Corpus libros, 2011. Cap. 71. p 655-666.
4. Raynaud, C; Roche [et al.]. Interactions between HIV infection and chronic obstructive pulmonary disease: Clinical and epidemiological aspects. *Respiratory reserch*. BioMed Central. 2011. 12(1): 117.
5. Morris A; George M. HIV and chronic obstructive pulmonary disease. *American toracic society*. Is it worse and why? 2011. 8(3): 320–325.
6. Trevor Crowell et al. HIV Elite Controllers are Hospitalized More Often than Persons with Medically Controlled HIV. CROI. Boston (USA). 2014. Poster 556.
7. Yang Y; Beamon J [et al]. Peripheral mechanisms of CD4 T cell regeneration in HIV-1 elite controllers. 49th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. 2011. Abstract 841
8. 30 years of AIDS timeline [en línea]. <<https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/aids-timeline/>>. [Consulta: 04/03/2014].
9. Gallo RC; Montagnier L. The Discovery of HIV as the Cause of AIDS. *The New England Journal of Medicine*. 2003. 350:1220-1234

10. Fauci AS; Lane HC. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 17° ed. Ed. Mc Graw Hill. 2009. Cap 182, p 1137 – 1203.
11. Unaid. Global fact sheet. 2013 [en línea]. <http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/20130923_FactSheet_Global_en.pdf>. [Consulta: 03/09/2014].
12. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Boletín sobre el VIH- sida e ITS en la Argentina. Dirección de Sida y ETS. Diciembre 2013 [en línea]. http://www.msal.gov.ar/sida/images/stories/5comunicación/pdf/2013-11-28_boletin-epidemiologico-30.pdf [consulta 20/02/2014].
13. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Síntesis Informativa sobre el VIH-sida en la Argentina, Dirección de Sida y ETS [En línea]. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000325cnt-2014-01_sintesis-boletin-VIH-2013.pdf [consulta 20/02/2014].
14. Cahn P; Krolewiecki A. Historia natural de la infección por VIH. En: Cecchini, Emilio; González Ayala [et al]. “Infectología y Enfermedades Infecciosas”. 1° ed. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2008. Cap 109, p 741 - 745.
15. Castro KG; Ward JW; [et al]. Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adult. National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS. 1993. Morbidity and Mortality Weekly Report. 1992; 41.
16. Lupo S. En: Medicina ambulatoria. Problemas frecuentes en el consultorio. Greca, Alcides y col. En prensa.

17. Hsu D; Sereti I; Jintana T. Serious Non-AIDS events: Immunopathogenesis and interventional strategies. *AIDS research and therapy*. 2013. 10: 29
18. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2014 [en línea]. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf. [consulta 01/03/2014].
19. Stoller JK; Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *American Journal of respiratory and critical care medicine*. 2011. 185(3):246-59.
20. Reilly, J; Silverman E [et al.] Neumopatía obstructiva crónica. En: Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 17° ed, Buenos Aires: Ed. Mc Graw Hill. 2009. Cap. 254, p. 1635 – 1642.
21. Crothers K et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*. 2006. 130; 1326-1333.
22. Gringo MR, George MP [et al]. Pulmonary Function Abnormalities in HIV-Infected Patients during the Current Antiretroviral Therapy Era. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 2010. 182(6):790-6.
23. Durmmond M; Kirk G [et al.] Association between obstructive lung disease and markers of HIV infection in a high-risk cohort. *Thorax*. 2012. 67(4): 309–314.
24. Durmmond M; Kirk G [et al]. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respiratory Medicine*. 2014. 2(7):583-92
25. Meddou G; Fois AG [et al.] Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? *Infection*. 2013. 41(2):347-53.

26. Hollington R; Malbon R [et al.] Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in an HIV-infected population. *HIV Medicine*. 2013. 8(3): 320–325.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

La alumna Sofía Lupo de la Carrera de Medicina de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta Interamericana, Sede Regional Rosario lleva a cabo el proyecto de investigación: “Alteración de la función pulmonar en pacientes VIH positivo inmunocompetentes” al cual fui invitado/a participar permitiendo la revisión de mi historia clínica y aceptando la realización de una espirometría.

Una espirometría o estudio funcional respiratorio es un método diagnóstico que sirve para determinar la presencia de una limitación a la entrada de aire. Se le colocará a UD. una boquilla descartable del espirómetro en la boca debiendo hacer una inspiración rápida y completa hasta alcanzar la capacidad pulmonar total. Después de una pausa de un segundo debe iniciar una exhalación forzada, con la máxima rapidez, por al menos seis segundos sin detenerse. Esta maniobra debe repetirse tres veces. Luego se repite la prueba tras inhalar dos disparos de un medicamento en aerosol llamado salbutamol.

Se me explicó que mi participación es voluntaria y que toda la información personal obtenida para este estudio será estrictamente confidencial, conforme a la ley de protección de los datos personales N° 25326.

Por el presente, presto mi consentimiento para el estudio Rosario,.....de.....de 2014

.....
Firma

.....
Nombre y apellido

.....
D.N.I