

R.30.393

T.3.
C/103

TESIS DOCTORAL



**NEUMONÍAS BACTERIANAS GRAVES DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA
EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA.
FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD Y DESARROLLO DE UN
SISTEMA PRONÓSTICO**

María Elisa Cordero Matía
Sevilla, Octubre 1999

21789

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL

Comunicación de la Junta de Doctoral
al folio 29 número 369 del libro
Correspondencia 27 OCT. 1999
Sevilla: El Jefe del Negociato de Teles.

El Jefe del Negociato de Teles.

[Handwritten signature]

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en el *Libro de Actas* *Facultad de Medicina*
de la Facultad de Medicina
de esta Universidad desde el día 2 de noviembre de 1998
hasta el día 18 de noviembre de 1999

Sevilla 21 de diciembre de 1999

EL DIRECTOR DEL DEPTO. de Ciencias

Medicina - Farmacia

[Handwritten signature]

D. Manuel Conde Herrera y D. Jerónimo Pachón Díaz.

CERTIFICAN:

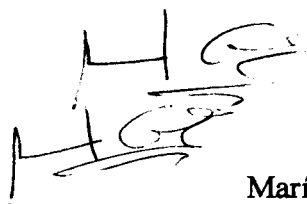
Que el trabajo de investigación que lleva por título

“NEUMONÍAS BACTERIANAS GRAVES DE ADQUISICIÓN
COMUNITARIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE
LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. FACTORES ASOCIADOS A LA
MORTALIDAD Y DESARROLLO DE UN SISTEMA PRONÓSTICO”

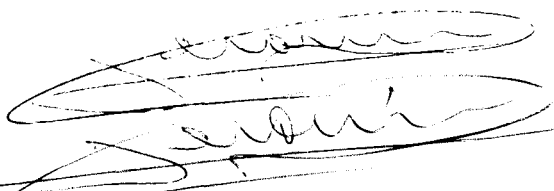
ha sido realizado bajo su dirección por la Licenciada Dña. María Elisa
Cordero Matía, y reúne las condiciones necesarias para ser leído y defendido
como Tesis para optar al grado de Doctora en Medicina.

Para que conste y a los efectos oportunos, expiden la presente certificación
en Sevilla, a 6 de Octubre de 1999.

Manuel Conde Herrera
Director



Jerónimo Pachón Díaz
Director



María Elisa Cordero Matía

Doctorando



A mis padres,
A Javi,

AGRADECIMIENTOS

A los compañeros/as del Grupo Andaluz de Enfermedades Infecciosas sin cuya generosidad y trabajo esta tesis no podría haberse realizado

A Jerónimo, por su confianza y amistad, y por las oportunidades que me ha brindado. Su conocimiento científico y constancia han sido fundamentales en la consecución de este trabajo y en mi formación a lo largo de estos años.

Al Profesor D. Manuel Conde, por acceder a dirigir esta tesis. Su crítica siempre acertada ha sido de inestimable ayuda.

A Arístides, por su colaboración en la ardua tarea del análisis estadístico de los datos.

A Luís, por su paciencia, ánimo, comentarios críticos y amistad.

A Pompeyo, por la oportunidad de conocer este Servicio. A María Jesús, por su escucha. A Lola y a Elías, por ayudarme con su experiencia. A Enrique, por sus consejos en el formato final de la tesis.

A todos los amigos/as del Servicio de Enfermedades Infecciosas, por su enseñanza en la clínica e investigación, y sobre todo porque han sido capaces de transmitirme la importancia y belleza del "lado humano" de la Medicina.

A mi hermano por estar siempre que lo he necesitado.

A Javi, por la comprensión ante mis largas ausencias, por las vacaciones perdidas y por el cariño con el que me ha acompañado y ayudado en este largo proceso.

Y finalmente a mis padres, gracias a cuyos sabios consejos, esfuerzo y sacrificio he podido conseguir mis sueños.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	I
ÍNDICE DE TABLAS.....	VII
I. INTRODUCCIÓN.....	1
Epidemia por el virus de la inmunodeficiencia humana.....	2
Infecciones respiratorias en pacientes con infección por el VIH.....	4
1. Incidencia.....	4
2. Patogenia.....	5
3. Etiología.....	7
Neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH.....	10
1. Incidencia.....	10
2. Etiología.....	13
3. Manifestaciones clínicas.	15
4. Diagnóstico.....	16
5. Tratamiento.....	20
6. Mortalidad.....	21
Neumonías graves y criterios pronósticos en neumonías de adquisición comunitaria en pacientes inmunocompetentes.....	22
II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.....	25
Planteamiento del estudio.....	26
Objetivos.....	29

III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	32
Diseño.....	33
Ambito y población de estudio.....	33
Período de estudio.....	35
Definición de caso. Criterios de inclusión y de exclusión.....	35
Definiciones.....	36
Fuentes de información.....	39
Variables y protocolo de recogida de datos.....	39
Análisis estadístico.....	46
IV. RESULTADOS.....	50
Incidencia de las neumonías de adquisición comunitaria.....	51
1. Frecuencia de las neumonías de adquisición comunitaria referida a la población atendida en el área hospitalaria.....	51
2. Frecuencia de las neumonías de adquisición comunitaria en el global de ingresos hospitalarios de adultos.....	54
3. Frecuencia de las neumonías referidas a los ingresos en pacientes con infección por el VIH.....	55
4. Frecuencia de las neumonías por meses de diagnóstico.....	57
Características demográficas del grupo de estudio.....	59
Infección por el VIH.....	60
Profilaxis frente a <i>Pneumocystis carinii</i> , vacuna neumocócica y antecedente de neumonía bacteriana.....	63
Etiología.....	66
1. Etiología de las neumonías no bacterianas.....	66

2. Etiología de las neumonías bacterianas.....	68
Métodos de diagnóstico etiológico.....	69
Características clínicas de las neumonías bacterianas.....	71
1. Síntomas y signos.....	71
2. Otras enfermedades concomitantes.....	74
3. Hallazgos analíticos.....	76
4. Manifestaciones radiológicas.....	77
Características de las neumonías por <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Rhodococcus equi</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	84
1. Características de las neumonías por <i>Haemophilus influenzae</i>	84
2. Características de las neumonías por <i>Rhodococcus equi</i>	90
3. Características de las neumonías por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	92
Tratamiento.....	95
Evolución de las neumonías.....	96
1. Evolución clínico-radiológica.....	96
2. Estancia hospitalaria.....	99
3. Ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos.....	100
4. Mortalidad.....	101
5. Factores asociados a la mortalidad de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH. Análisis univariado.....	102
6. Factores asociados a la mortalidad de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH. Análisis multivariado.....	113
Neumonías bacterianas comunitarias graves.....	114

1. Etiología.....	114
2. Características de las neumonías bacterianas graves.....	114
a) Características basales.....	114
b) Características clínicas y tratamiento.....	117
c) Evolución.....	118
3. Criterios de gravedad de la <i>American Thoracic Society</i> como modelo predictivo de mortalidad en las neumonías bacterianas comunitarias en pacientes con infección por el VIH.....	119
4. Construcción de un modelo predictivo de mortalidad de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en los pacientes con infección por el VIH.....	120
V. DISCUSIÓN.....	124
Frecuencia de las neumonías de adquisición comunitaria en los pacientes con infección por el VIH.....	125
Características demográficas de los pacientes con neumonías de adquisición comunitaria e infección por el VIH.....	128
1. Edad y sexo.....	128
2. Hábitos tóxicos.....	130
Características de la infección por el VIH en los pacientes con neumonías de adquisición comunitaria.....	132
1. Categoría de transmisión de la infección por el VIH.....	132
2. Situación evolutiva de la infección por el VIH.....	133
3. Tratamiento antirretroviral.....	134
Profilaxis frente a <i>Pneumocystis carinii</i> , vacuna neumocócica y antecedente	

de neumonía bacteriana.....	137
1. Profilaxis frente a <i>Pneumocystis carinii</i>	137
2. Vacuna neumocócica.....	139
3. Antecedente de neumonía bacteriana.....	140
Etiología.....	141
1. Etiología de las neumonías no bacterianas.....	142
2. Etiología de las neumonías bacterianas.....	147
Métodos de diagnóstico etiológico.....	155
Características clínicas de las neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH.....	159
1. Síntomas y signos.....	159
2. Otras enfermedades concomitantes.....	160
3. Hallazgos analíticos.....	160
4. Manifestaciones radiológicas.....	161
Características de las neumonías por <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Rhodococcus equi</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	165
4. Características de las neumonías por <i>Haemophilus influenzae</i>	165
5. Características de las neumonías por <i>Rhodococcus equi</i>	167
6. Características de las neumonías por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	169
Tratamiento de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH.....	171
Pronóstico de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH.....	175
1. Ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos.....	175.
2. Mortalidad.....	176

3. Factores asociados a la mortalidad.....	177
Neumonías bacterianas graves de adquisición comunitaria.....	181
VI. CONCLUSIONES.....	185
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	190

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Etiología de las neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH.....	13
Tabla 2.	Frecuencia de neumonías de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH referida a las poblaciones atendidas en las áreas hospitalarias.....	51
Tabla 3.	Frecuencia de neumonías de adquisición comunitaria bacterianas en pacientes con infección por el VIH referida a las poblaciones atendidas en las áreas hospitalarias.....	52
Tabla 4.	Frecuencia de neumonías en pacientes con infección por el VIH referida a las provincias participantes.....	53
Tabla 5.	Frecuencia de neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH referida a las provincias participantes.....	53
Tabla 6.	Frecuencia de neumonías de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el vih en relacion al global de ingresos hospitalarios.....	54
Tabla 7.	Frecuencia de neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH en relación al global de ingresos hospitalarios.....	55
Tabla 8.	Frecuencia de neumonías de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH respecto al global de ingresos de pacientes infectados por el VIH.....	56
Tabla 9.	Frecuencia de neumonías de adquisición comunitaria bacterianas en pacientes con infección por el VIH en relación a los ingresos hospitalarios de pacientes con infección por el VIH.....	57
Tabla 10.	Estadio de la infección por el VIH.....	62
Tabla 11.	Tratamiento antirretroviral.....	63
Tabla 12.	Características basales de los pacientes con neumonía bacteriana y con neumonía no bacteriana.....	65
Tabla 13.	Etiología de las neumonías no bacterianas.....	67

Tabla 14.	Etiología de las neumonías bacterianas.....	68
Tabla 15.	Diagnóstico microbiológico de las neumonías bacterianas.....	69
Tabla 16.	Tipo de expectoración según etiología.....	71
Tabla 17.	Frecuencia de dolor torácico según etiología.....	72
Tabla 18.	Afectación extrapulmonar. Etiología y muestra microbiológica diagnóstica.....	74
Tabla 20.	Etiología de las neumonías bacterianas en los pacientes neutropénicos..	76
Tabla 21.	Etiología de las neumonías que cursaron con cavitación.....	77
Tabla 22.	Etiología de las neumonías que cursaron con derrame pleural.....	78
Tabla 23.	Etiología de las neumonías bacterianas que cursaron con empiema.....	79
Tabla 24.	Etiología de las neumonías bacterianas que cursaron con absceso pulmonar.....	74
Tabla 25.	Etiología de las neumonías que cursaron con neumotórax.....	80
Tabla 26.	Características radiológicas de las neumonías por <i>H. influenzae</i>	86
Tabla 27.	Características clínicas de las neumonías por <i>H. influenzae</i> según la forma clínica de presentación.....	87
Tabla 28.	Características demográficas, clínicas y pronósticas según el tipo de presentación radiológica de las neumonías por <i>H. influenzae</i>	89
Tabla 29.	Neumonías por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Muestras microbiológicas diagnósticas en las neumonías polimicrobianas.....	94
Tabla 30.	Tratamiento antimicrobiano empírico inicial.....	95
Tabla 31.	Progresión radiológica a las 48 horas de tratamiento antimicrobiano empírico.....	97
Tabla 32.	Factores asociados a la progresión radiológica de las neumonías bacterianas. Análisis univariado.....	98

Tabla 33.	Factores asociados a la progresión radiológica de las neumonías bacterianas. Análisis multivariado.....	99
Tabla 34.	Mortalidad según etiología de las neumonías no bacterianas.....	102
Tabla 35.	Características basales y mortalidad.....	104
Tabla 36.	Neumonías neumocócicas. Susceptibilidad a penicilina y mortalidad..	105
Tabla 37.	Mortalidad según etiologías de las neumonías bacterianas.....	106
Tabla 38.	Características clínicas de las neumonías bacterianas y mortalidad.....	108
Tabla 39.	Características analíticas de las neumonías bacterianas y mortalidad...	109
Tabla 40.	Manifestaciones radiológicas de las neumonías bacterianas y mortalidad.....	110
Tabla 41.	Bacteriemia y mortalidad segun etiologías.....	111
Tabla 42.	Factores relacionados con la mortalidad de las neumonías bacterianas. Analisis univariado.....	112
Tabla 43.	Factores relacionados con la mortalidad de las neumonías bacterianas. Analisis multivariado.....	113
Tabla 44.	Etiología de las neumonías bacterianas graves.....	115
Tabla 45.	Características basales de los pacientes según la gravedad de la neumonía.....	116
Tabla 46.	Características clínicas de las neumonías bacterianas graves.....	118
Tabla 47.	Valores predictivos negativos, positivos, sensibilidad y especificidad segun criterios de gravedad.....	123

I. INTRODUCCIÓN

EPIDEMIA POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

A principios de los años ochenta se describió un nuevo síndrome que consistía en graves infecciones oportunistas, el desarrollo de neoplasias, especialmente el sarcoma de Kaposi, y un menoscabo profundo de la inmunidad celular en pacientes previamente sanos¹⁻⁴, que posteriormente se denominó síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)⁵.

En la actualidad el sida constituye un problema de Salud Pública mundial de primera magnitud dadas sus importantes repercusiones sociales, económicas y sanitarias. En noviembre de 1996, los casos declarados a la Organización Mundial de la Salud (OMS) superaron el millón y medio en todo el mundo; sin embargo, esta cifra sólo supone una parte del número real de casos de sida, especialmente en países en desarrollo, donde la subnotificación es importante. Por ello, la OMS estima que a finales de 1996 se habrían producido en el mundo 8,4 millones de casos de sida⁶. En España, la tasa de incidencia anual en 1998 fue de 93 casos/10⁶ habitantes, habiéndose notificado 54.031 casos hasta el 31 de marzo de 1999, de los cuales, el 13,3% correspondían a Andalucía⁷.

Desde 1995 la incidencia de sida en nuestro país experimentaba una tendencia a la remisión, pero en 1997 se vio acentuada al sumarse el efecto de los nuevos tratamientos antirretrovirales aplicados antes del diagnóstico de sida. En 1997 se registró una disminución de casos de sida diagnosticados de un 26% respecto al año anterior⁸. En los primeros nueve meses de 1998 se diagnosticaron 2.886 casos de sida, lo que supone un descenso del 25% respecto al mismo periodo del año anterior⁸. Sin embargo, si nos referimos a la prevalencia de sida, que es el parámetro que refleja la carga de la enfermedad y la necesidad asistencial que ocasiona esta enfermedad, ésta tendencia decreciente no se confirma. Los grandes avances en la supervivencia de los enfermos de

sida han roto el paralelismo que había en los primeros años entre incidencia y prevalencia de casos de sida. En los últimos años, el número de casos de sida vivos ha aumentado mucho, a pesar del descenso de la incidencia, debido a una disminución de la mortalidad por esta enfermedad⁹. En 1997 el número de casos nuevos de sida apenas alcanzó los 5.000 mientras que el número estimado de enfermos de sida vivos superaba ampliamente los 15.000¹⁰.

Aunque no existen datos ciertos sobre el número de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las estimaciones indican una proporción entre casos de sida y casos de infectados por el VIH que oscila entre 1/5 y 1/100¹¹⁻¹⁴. La OMS, estimó a finales de 1995 la existencia de un total de 24 millones de adultos vivos infectados por el VIH¹⁵, cifra en el año 2000 se habría aumentado hasta 26 millones, más del 90% de los cuales se localizarían en países en desarrollo¹⁶. En Europa occidental se estima que en 1998 existían 500.000 pacientes con infección por el VIH o con sida¹⁷. En España en el período de 1992-1994, existían de 100.000 a 140.000 pacientes infectados vivos y a finales de 1998 se estima que el número de pacientes con infección por el VIH sería de 120.000^{18,19}.

La infección por el VIH determina una importante utilización de recursos hospitalarios. Aunque la mayoría de los pacientes con infección por el VIH, un 52-75%, son atendido en régimen ambulatorio²⁰⁻²², estos enfermos constituyen una parte considerable de los ingresos hospitalarios. Según un estudio realizado mediante encuestas de prevalencia, se estima que en 1995 7.120 personas infectadas por el VIH fueron atendidas en los hospitales públicos de Andalucía. En este mismo estudio, el 2,17% del global de los ingresos hospitalarios y el 14,8% de los ingresos en áreas de Medicina Interna y Enfermedades infecciosas correspondieron a pacientes con infección por el VIH²⁰. En 1998, el número de pacientes infectados por el VIH estimados que fueron

atendidos en hospitales andaluces fue de 13.842 pacientes. Con relación al uso de recursos hospitalarios hay que tener en cuenta, además de la elevada proporción de ingresos de pacientes con infección por el VIH, la estancia media de los mismos. Este grupo de enfermos presenta un tiempo de hospitalización más prolongado que el de otros enfermos ingresados en áreas de Medicina Interna, oscilando la estancia media de 12,6 a 22,1 días, comparados con los 10,6 días de los Servicios de Medicina Interna de los hospitales del Servicio Andaluz de Salud^{20,22-26}.

INFECCIONES RESPIRATORIAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

1. Incidencia.

Las infecciones respiratorias son una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por el VIH²⁷⁻²⁹, con una tasa anual de incidencia de 61-87/100 pacientes/año^{30,31}, siendo la causa más importante de ingreso hospitalario de estos enfermos^{32,33}. A lo largo de su evolución, prácticamente todos los pacientes con infección por el VIH sufren alguna complicación pulmonar y el 65% de ellos, presentan alguna enfermedad pulmonar grave. Las infecciones pulmonares constituyen el 25% de todas las complicaciones que padecen estos enfermos^{34,35}. A pesar de los cambios en los tratamientos antirretrovirales y profilaxis a lo largo de los años, el pulmón sigue siendo el órgano más frecuentemente afectado por las enfermedades relacionadas con el sida que llevan a la muerte^{36,37}. Estas infecciones no sólo son frecuentes sino que constituyen un motivo común de muerte en esta población. En un estudio que analiza los hallazgos postmortem de 75 autopsias realizadas en pacientes con infección por el VIH, se comprueba como el 85% de los enfermos fallecen por causas respiratorias y dentro de éstas

la etiología más frecuente fue la neumonía por *Pneumocystis carinii* (16%) seguida de las neumonías bacterianas (12%)³⁸. En otro estudio realizado en nuestro país, las neumonías bacterianas constituyeron la primera causa de muerte entre los pacientes con infección por el VIH hospitalizados, seguida por la tuberculosis³².

2. Patogenia

El sida representa la expresión clínica final de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. El VIH es un lentivirus³⁹ y como tal, dispone capacidad de infectar las células tisulares de estirpe macrofágica^{40,41}. Los macrófagos cuentan entre sus funciones el procesamiento y presentación de antígenos extraños, la síntesis de citoquinas y factores de crecimiento necesarios para generar una respuesta inmune eficaz de linfocitos T y B y el soporte de tipos celulares especializados como las neuronas. Sin embargo, el VIH es también un virus linfotropo con especial capacidad para infectar los linfocitos CD4⁺⁴². Esta combinación de ambos tropismos, linfocítico y monocítico, origina un trastorno inmunológico profundo. La destrucción de los linfocitos CD4⁺ se lleva a cabo principalmente de forma directa por el VIH⁴³, aunque también se postulan otros mecanismos de destrucción indirecta como la apoptosis^{44,45} y la destrucción mediante mecanismos inmunes y autoinmunes⁴⁶⁻⁴⁹.

El sistema inmune de los pacientes con sida se caracteriza pues, por un deterioro de la inmunidad celular con una disminución grave de la proporción de células T cooperadoras y células T supresoras, debido predominantemente a un defecto selectivo en el número de linfocitos CD4⁺, lo cual hace a estos pacientes especialmente susceptibles a infecciones y neoplasias en las que la inmunidad celular constituye el principal mecanismo de defensa, como las infecciones por *P. carinii*, micobacterias, virus y hongos y el sarcoma

de Kaposi, entre otras^{1,3,50-54}. En estos enfermos se objetiva también una disminución de las células T citotóxicas y de la actividad de las células *natural killer*^{55,56}.

El paciente con infección por el VIH también presenta un mayor número de infecciones bacterianas piógenas que la población inmunocompetente⁵⁷⁻⁶³, con una incidencia seis veces superior en el caso concreto de las neumonías bacterianas⁶⁴. Aunque el riesgo de infecciones bacterianas aumenta a medida que desciende el recuento de linfocitos CD4⁺^{30,64,65}, existen otros mecanismos que determinan esta mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas. Se han descrito importantes alteraciones de la inmunidad humoral en estos enfermos. Los pacientes con sida presentan hipergammaglobulinemia, probablemente causada por una activación policlonal de las células B no regulada, una disminución de la respuesta específica de anticuerpos frente antígenos proteicos y polisacáridos y una disminución de la diferenciación y proliferación en respuesta a los mitógenos de las células B T-dependientes y T-independientes^{66-69,70}. La inmunoglobulina G₂, esencial para la adecuada opsonización de patógenos encapsulados, es deficiente en pacientes con infecciones piógenas y sida comparado con controles con sida y sujetos no infectados por el VIH sin infecciones piógenas⁷¹. Todo ello, predispone a estos pacientes al padecimiento de infecciones por bacterias, especialmente encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

Otro defecto importante que justifica una mayor susceptibilidad de los pacientes infectados por el VIH a las infecciones bacterianas es un menoscabo tanto en número como en las funciones quimiotáctica, bactericida y fagocítica de los neutrófilos y una disfunción del sistema monocito-macrófago⁷²⁻⁷⁶. Además, en el paciente con infección por el VIH también confluyen otros factores independientes del propio virus y que predisponen al padecimiento de infecciones bacterianas piógenas como son el uso de

drogas por vía inhalatoria e intravenosa⁷⁷⁻⁸¹ y el uso frecuente de catéteres intravenosos^{60,82}.

Debido a un deterioro de los mecanismos de defensa locales pulmonares, estos pacientes tienen una especial susceptibilidad del pulmón como órgano diana para el padecimiento de infecciones. Estas alteraciones incluyen: un defecto de la función de las células *natural killer* pulmonares, probablemente por un defecto primario de la producción de interleukina-2, una alteración del número, viabilidad y capacidad fagocítica de los macrófagos alveolares, una alteración del complemento y surfactante y un menoscabo de la respuesta pulmonar inflamatoria^{73,83-85}. Los cambios en la función pulmonar y el consiguiente proceso tipo enfisema también aumentan la susceptibilidad de estos enfermos a las infecciones respiratorias⁸⁵⁻⁸⁷.

3. Etiología de las infecciones pulmonares en pacientes con infección por el VIH.

Cuando nos referimos a la etiología de las infecciones pulmonares en adultos con infección por el VIH tratamos de un grupo amplio y heterogéneo de agentes etiológicos, entre los que destacan por su frecuencia las bacterias piógenas, *P. carinii* y *Mycobacterium tuberculosis*. Si bien esto es cierto, la proporción de episodios de neumonía causada por cada uno de estos microorganismos varía de forma importante en los distintos estudios publicados. Dos aspectos, la variabilidad cronológica y la variabilidad geográfica, podrían justificar este hecho.

Los primeros casos que hoy reconocemos como sida ocurrieron en homosexuales y bisexuales con neumonía por *P. carinii*, siendo ésta considerada la afectación pulmonar predominante de estos enfermos^{88,89}.

Sin embargo, a lo largo de la historia de la epidemia de sida se ha observado un cambio en la etiología de las infecciones pulmonares, probablemente motivado por una

profilaxis más eficaz para *P. carinii*^{79,90-94}. Así, en los primeros años, *P. carinii* era la primera causa de infección pulmonar, siendo la responsable de cerca de dos tercios de los diagnósticos de sida²⁷. En un estudio realizado en 1983, entre 441 pacientes con sida y afectación pulmonar, el 84,5% presentaron una neumonía por *P. carinii* mientras que la etiología bacteriana tan sólo se observó en un 4,6%²⁷. Sin embargo, pronto se comprobó que la neumonía bacteriana era más frecuente de lo esperado, de modo que en 1986, se puso de manifiesto que el 10,2% de los casos de afectación pulmonar en pacientes con sida eran neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad⁵⁹.

Otros autores, en un período de estudio de 44 meses, comprobaron la frecuencia de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, que ocurrió en 14 de 59 pacientes (23,7%) con sida o complejo relacionado con el sida⁹⁵. Además, llamaron la atención sobre la frecuente recurrencia de la neumonía bacteriana en estos pacientes, de modo que los 14 pacientes presentaron 21 episodios de neumonía. Los resultados de una nueva reunión de trabajo constataron esta tendencia creciente de las neumonías bacterianas y además se comenzó a conocer la mayor frecuencia de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en esta población⁹⁶.

A partir de 1988 la incidencia de la neumonía por *P. carinii* declinó^{90,97}. En un trabajo realizado en una cohorte de 2627 pacientes con infección por el VIH, el porcentaje de pacientes que presentaron una neumonía por *P. carinii* como enfermedad diagnóstica de sida pasó del 59,8% en 1986 a un 24,3% en 1991, relacionándose este hecho con el número de pacientes que realizaban profilaxis frente a *P. carinii*⁹⁷. Los hallazgos postmortem corroboran este hecho. En un estudio de 233 autopsias de adultos con infección por el VIH realizado entre 1985 y 1996, las neumonías bacterianas fueron la complicación más frecuente a lo largo de todos los años (42%), mientras que las neumonías por *P. carinii* disminuyeron su frecuencia²⁹.

La frecuencia de las bacterias como causa de neumonía en pacientes con infección por el VIH evolucionó de manera importante y su aparición se asoció a un deterioro inmunológico del paciente, siendo un indicador de progresión de la enfermedad y una fuente de morbilidad y mortalidad relacionada con el VIH previa al diagnóstico de sida^{31,65,81,95,98}. Todo esto motivó que en 1993 en Estados Unidos y desde 1994 en Europa la neumonía bacteriana recurrente se incluyera como criterio definitorio de sida⁹⁹⁻¹⁰¹.

Existe una variabilidad geográfica importante en relación a la etiología de las infecciones pulmonares en pacientes con infección por el VIH^{30,31,102,103}. En un estudio realizado por Teira *et al.* En España en 1992, se analizaron los ingresos hospitalarios de pacientes con infección por VIH, objetivándose que el 50% de las neumonías que requirieron ingreso fueron causadas por bacterias, excluyendo las micobacterias, el 33% correspondieron a tuberculosis y el 22% a neumonías por *P. carinii*¹⁰². Sin embargo en otros trabajos con poblaciones de referencia diferentes, la frecuencia de las distintas etiologías varía. Valgan a modo de ejemplo dos trabajos, uno realizado en Tanzania, donde *M. tuberculosis* fue la causa más frecuente de las infecciones pulmonares, seguido de las neumonías bacterianas, con tan sólo un caso de neumonía por *P. carinii*¹⁰³, y otro realizado en Norteamérica donde las neumonías por *P. carinii* y por bacterias fueron frecuentes, mientras que la tuberculosis pulmonar tan sólo ocurrió en el 8,6% de los casos³¹. Factores que pueden contribuir a esta diferencia geográfica podrían ser una diferente prevalencia de factores de riesgo para la infección por el VIH, la prevalencia de determinadas patologías en áreas geográficas concretas o en un determinado grupo, como ocurre con la tuberculosis en el grupo de enfermos usuarios de drogas por vía parenteral, el grado de cumplimentación de tratamiento antirretroviral altamente eficaz o de la profilaxis para determinadas infecciones^{30,31,90}.

Wallace *et al.*³⁰ en un estudio multicéntrico realizado en una cohorte de enfermos con infección por el VIH seguidos durante 5 años observaron como la causa más frecuente de neumonía en pacientes con infección por el VIH fueron bacterias (excluidas las micobacterias), responsables del 39,8% de las neumonías, seguido por *P. carinii*, causante del 37,5% de los casos y *M. tuberculosis* en el 4,2%. Otras infecciones ocurrieron en el 7,5% de pacientes y fueron: neumonitis por citomegalovirus (3,2%), aspergilosis pulmonar (2%), criptococosis pulmonar (1,2%), neumonitis por virus herpes simple (0,3%), criptosporidiasis traqueobronquial (0,3%) y toxoplasmosis (0,3%). Además, en los pacientes con infección por el VIH con síntomas respiratorios deben considerarse otras etiologías no infecciosas como son el sarcoma de Kaposi pulmonar, linfoma, otras neoplasias, la hipertensión pulmonar primaria, la insuficiencia cardíaca, la neumonitis intersticial linfoide o el embolismo pulmonar^{29,104}.

NEUMONÍAS BACTERIANAS DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA EN PACIENTES CON INFECCION POR EL VIH

1. Incidencia.

La incidencia de neumonías bacterianas oscila entre 19,3-290 episodios por 1000 pacientes con infección por el VIH/año^{31,64,77,79,81,85,94,102,105-107}. La incidencia de las neumonías bacterianas ha sido estudiada en varias cohortes de infectados por el VIH analizando el factor de riesgo para la infección por el VIH. Entre usuarios de drogas por vía parenteral, el riesgo de padecer el primer episodio de neumonía bacteriana fue de 1,93/100 personas/año para aquellos infectados por el VIH, frente a 0,45/100 personas/año para los no infectados por el VIH, lo que implica una incidencia relativa superior de 4,3 (IC95% 2,4-7,5)⁷⁹. En otra cohorte de ex-usuarios de drogas parenterales seguidos durante

cuatro años, la incidencia de neumonía durante todo el tiempo de seguimiento fue de 9,05/100 personas/año en los infectados por el VIH y de 1,42/100 personas/año en aquellos sin infección por el VIH, mostrando de nuevo un riesgo relativo superior de 4,99 (IC95% 3,59-6,94)¹⁰⁶. Por último, en otra cohorte de infectados por el VIH, integrada mayormente por varones homosexuales o bisexuales, seguidos durante 64 meses, la incidencia de neumonía bacteriana fue mayor entre los infectados por el VIH que entre los controles (5,5/100 personas/año vs. 0,9/100 personas/año) y esta incidencia superior se observó incluso en aquellos infectados por el VIH con recuento de linfocitos CD4+ superior a 500 células/ μ l⁶⁴.

La incidencia de las neumonías bacterianas se ha analizado también en relación al grado de inmunodepresión del enfermo. Hirschtick *et al.* demostraron que la frecuencia de las neumonías bacterianas aumenta de forma inversamente proporcional al recuento de linfocitos CD4+. La tasa de incidencia de neumonías bacterianas en el grupo de pacientes con menos de 200 CD4+/ μ l era de 10,8 episodios/100 pacientes/año mientras que aquellos infectados por el VIH con más de 500 CD4+/ μ l tenían una tasa de 2,3 episodios/100 pacientes/año⁶⁴. La incidencia de neumonía bacteriana aumenta 1,37 veces por cada disminución de 100 CD4+¹⁰⁶. Este aumento es similar al incremento de 1,4 veces por año de seguimiento en la frecuencia de neumonía bacteriana en una cohorte de infectados por el VIH seguidos durante cinco años y con una cifra de linfocitos CD4+ entre 200 y 500/ μ l. Sin embargo, este incremento desaparece si se ajusta por los cambios de los linfocitos CD4+, mostrando una vez más que es el grado de inmunodeficiencia el que condiciona la aparición de la neumonía bacteriana³⁰.

Otros factores que se han asociado con una mayor incidencia de neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH han sido: el uso de drogas por vía parenteral^{31,77}, el tabaco en aquellos pacientes con menos de 200 linfocitos CD4+/ μ l⁶⁴, el

uso de drogas ilegales por vía inhalatoria¹⁰⁸, el sexo femenino^{109,110}, una puntuación en la escala de Karnofsky baja³¹ y un bajo nivel socioeconómico⁸⁵.

La neumonía bacteriana entre los infectados por el VIH recurre con frecuencia. El riesgo de recurrencia también aumenta a medida que descienden los CD4+, con una incidencia 20 veces superior en aquellos pacientes con menos de 200 CD4+/ μ l respecto a aquellos pacientes con más de 500 CD4+/ μ l^{59,104,111-113}.

Las neumonías bacterianas constituyen la primera causa de ingreso hospitalario en pacientes con infección por el VIH^{102,104,114}. Con la introducción a partir de 1996 de los inhibidores de la proteasa y la instauración de tratamientos antirretrovirales altamente eficaces hemos asistido a una disminución en el número global de eventos oportunistas en los pacientes con infección por el VIH y del número de muertes por sida^{110,115-118}. Esta tendencia se ha observado en todas las patologías definitorias de sida, incluyendo las neumonías bacterianas recurrentes¹¹⁹. Sin embargo, las neumonías bacterianas recurrentes siguen teniendo importancia en los pacientes con infección por el VIH en lo que se refiere a su frecuencia y a la mortalidad y morbilidad asociadas, con una incidencia en una cohorte de pacientes con menos de 200 CD4+, en los que el 87,3% recibían tratamiento combinado con al menos un inhibidor de proteasa, de 4,4 episodios/100 pacientes/año¹²⁰. Las neumonías bacterianas siguen siendo la primera causa de ingreso hospitalario en pacientes con infección por el VIH y la patología que menor descenso ha experimentado con relación al número de hospitalizaciones desde la instauración de tratamientos antirretrovirales altamente eficaces³³. Hemos de tener en cuenta asimismo que existe un grupo de pacientes con infección por el VIH que no siguen controles regulares ni ningún tipo de tratamiento antirretroviral y que, consiguientemente, presentan un grado importante de inmunodepresión, presentando pues un espectro de patologías superponible a la de la era pretratamiento antirretroviral altamente eficaz¹²¹.

2. Etiología.

La etiología de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en los pacientes con infección por el VIH es muy variada, como se observa en la tabla 1.

TABLA 1. ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.

Microorganismo	(102)	(31)	(79)	(122)	(64)	(106)	(111)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	50%	47%	47%	46%	46%	40%	48%
<i>Haemophilus influenzae</i> *	17%	27%	18%	25%	15%	27%	18%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6%	3%	0%	8%	8%	1%	18%
<i>Staphylococcus aureus</i>	17%	13%	18%	2%	16%	5%	3%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0%	3%	12%	2%	1%	2%	3%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	-	-	-	0%	24%	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0%	7%	12%	0%	13%	0%	3%
Otras enterobacterias	6%	0	6%	8%	8%	0%	3%
Otros	6%	0	0%	4%	6%	0%	6%
Total	18	30	17%	48	79	82	33

* *H.influenzae*/*Haemphilus spp.* La frecuencia de cada agente etiológico está expresada sobre el total de casos con diagnóstico etiológico.

Al igual que en la población general, el agente etiológico más frecuentemente aislado es *S. pneumoniae*, seguido de forma variable por *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Chlamydia pneumoniae*. En general los bacilos gramnegativos son bastante comunes (29-44%). Otras bacterias menos frecuentes fueron: *Streptococcus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Nocardia asteroides*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Coxiella burnetii*^{30,31,64,79,81,95,102,111,122-125}. Puede existir una etiología polimicrobiana entre el 3% y el 20% de los casos^{31,79,125-127}.

A lo largo de los últimos años se han comunicado pequeñas series de neumonías causadas por otras bacterias como *Rhodococcus equi*¹²⁸⁻¹³¹, sin embargo su importancia dentro del global de las neumonías bacterianas no ha sido determinada. *Legionella pneumophila* es un agente etiológico común en las neumonías de adquisición comunitaria en la población general, principalmente en aquellas de presentación grave¹³²⁻¹⁴². A partir de algunos estudios publicados en los primeros años de la epidemia se sugirió una participación considerable de esta bacteria dentro de la etiología de las neumonías bacterianas de los pacientes con infección por el VIH²⁷, siendo esta última un factor predisponente para el padecimiento de legionelosis^{143,144}. Sin embargo, los resultados de una reunión de trabajo en 1987, constataron que las neumonías por *Legionella* spp. eran poco frecuentes en los pacientes infectados por el VIH, en contraste a lo ocurrido entre 1981 y 1983¹⁰⁰. Otro aspecto que no ha sido estudiado de forma homogénea en relación a la etiología de las neumonías comunitarias bacterianas en pacientes con infección por el VIH ha sido la contribución a la etiología de éstas de microorganismos clásicamente responsables de neumonías atípicas como *M. pneumoniae*, *Chlamydia* spp. y *C. burnetii*, aunque los datos de los pocos trabajos que lo han investigado muestran una baja incidencia^{27,106,111}.

3. Manifestaciones clínicas.

La descripción de la clínica de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH varía de unos estudios a otros. Así, mientras algunos autores afirman que las manifestaciones clínicas no difieren de las que presentan los pacientes inmunocompetentes, presentando tan sólo como característica diferencial los pacientes con infección por el VIH una duración de la fiebre mayor y más sepsis^{63,106,122,145}, otros refieren que el cuadro clínico es generalmente atípico diferenciándose tan sólo de las neumonías por *Pneumocystis carinii* en que la duración de la fiebre es menor¹⁰⁴.

La mayoría de los pacientes presentan un comienzo agudo de los síntomas y signos, en contraste con los pacientes con neumonía por *P. carinii*, cuya instauración de los síntomas suele ser más larvada y que presentan con menor frecuencia dolor torácico y expectoración^{28,146}. Selwyn *et al.*¹⁴⁷ realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de identificar características que ayudaran a diferenciar las neumonías por *P. carinii*, la tuberculosis y las neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH. Estos autores concluyeron que los pacientes con neumonía bacteriana presentaban con mayor frecuencia que aquellos con tuberculosis o con neumonía por *P. carinii*, un aspecto tóxico, fiebre de menos de 7 días de evolución, roncus e infiltrados radiológicos lobares.

Los síntomas más frecuentes en estos enfermos son: fiebre (90-100%), tos (86-100%), expectoración (60-100%), disnea (44-75%) y dolor torácico de características pleuríticas (13-87%)^{42,106,125,146-149}.

La exploración física de los pacientes con infección por el VIH y neumonía bacteriana suele mostrar fiebre, taquicardia y taquipnea^{147,149}. La hipotensión no es frecuente, mientras que se observan signos de una consolidación lobar hasta en dos tercios de estos enfermos, pudiendo existir infiltrados difusos hasta en el 40% de los casos^{111,148}.

En relación a las exploraciones complementarias, con frecuencia estos enfermos presentan un recuento de leucocitos elevado, con predominio de formas inmaduras^{147,149}. Los pacientes con sida evolucionado no suelen tener una leucocitosis absoluta, aunque sí un recuento de leucocitos superior al basal¹⁴⁸. Aproximadamente uno de cada tres pacientes presentan insuficiencia respiratoria^{111,112}.

La radiografía de tórax puede ser útil para sugerir el diagnóstico de neumonía bacteriana, con una mayor especificidad que los síntomas y los signos. Las consolidaciones lobares, parcheadas o segmentarias se objetivan en el 60-100% de los casos pudiendo ser bilaterales hasta en el 40% de los casos^{59,85,147,149}. Dos aspectos deben ser mencionados en relación a las manifestaciones radiológicas de las neumonías bacterianas en estos enfermos: por un parte que las características radiológicas varían según el agente causal de la neumonía, habiéndose descrito las características de algunas de ellas^{150,151} y por último que los pacientes con infección por el VIH tienen un mayor número de formas radiológicas atípicas que los pacientes inmunocompetentes^{28,126,150,152}.

4. Diagnóstico.

Las muestras para el diagnóstico etiológico pueden ser obtenidas por diferentes procedimientos entre los que se encuentran las muestras de esputo, sangre, líquido pleural, material obtenido a través de fibrobroncoscopia mediante cepillo telescópico ocluido, lavado broncoalveolar, broncoaspirado o biopsia transbronquial, punciones con aguja fina (transtorácicas o transtraqueales) o biopsia pulmonar abiertas.

El estudio del esputo tiene la ventaja de ser una muestra de fácil obtención en gran parte de los pacientes, pudiendo ser de ayuda en el diagnóstico de las neumonías debidas a bacterias aerobias y anaerobias facultativas, *Legionella* spp., micobacterias, *Nocardia* spp., y algunos hongos¹⁵³. No obstante tiene dos inconvenientes: la dificultad de obtener

muestras de esputo que sean representativas de la exudación del foco inflamatorio, así como la presencia de una flora comensal en la boca y la faringe que puede contaminar el esputo haciendo difícil la valoración de los aislamientos obtenidos. Para obviar estos inconvenientes se realiza un estudio citológico de la muestra, en el que se determina la purulencia del esputo, considerando aceptables aquellas muestras en las que se observen más de 25 polimorfonucleares por campo, y la representatividad de la muestra obtenida. La presencia de más de 10 células epiteliales por campo de 100 aumentos sugiere la contaminación de la muestra con material de la bucofaringe y consiguientemente clasifica a la misma como no representativa^{154,155}. La tinción de Gram del esputo permite observar las características morfológicas y de tinción de las bacterias predominantes en la muestra en un corto período de tiempo. Cuando se realiza cuidadosamente, la tinción de Gram de esputo puede predecir el germen aislado en hemocultivos en un 85% de los casos e indicar un tratamiento apropiado en el 94% de los casos¹⁵⁶.

El cultivo de esputo permitiría la identificación precisa del patógeno y el estudio de susceptibilidad de antimicrobianos. Esta técnica tiene la limitación de la necesidad de interpretación de la patogenicidad del microorganismo aislado en la neumonía. Para mejorar su especificidad se han descrito técnicas de lavado y de cuantificación de colonias, valorando como patógenos a las bacterias encontradas en un número de colonias superior a $10^{156,157}$.

La utilidad en el diagnóstico de las neumonías comunitarias de la tinción de Gram y cultivo de esputo ha sido un tema de frecuente debate, habiéndose manifestado escepticismo en relación a las mismas por algunos autores. Sin embargo, en el último año, varios autores han comunicado la conveniencia de la realización de estas técnicas. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, en la recientemente publicada guía sobre el manejo de las neumonías de adquisición comunitaria recomienda la realización de

tinción de Gram de esputo¹⁵⁸. Por otra parte, en un estudio realizado en pacientes con neumonía de adquisición comunitaria moderadas-graves se evidenció una elevada especificidad, superior al 95%, de la tinción de Gram y del cultivo de esputo en aquellas neumonías causadas por neumococo o por *H. influenzae*¹⁵⁹.

Otras técnicas empleadas en las muestras de esputo son el estudio de *S. pneumoniae* mediante contrainmunolectroforesis^{160,161} y la identificación de *L. pneumophila* mediante inmunofluorescencia directa¹⁶².

El hemocultivo es un método de diagnóstico simple y muy específico pero poco sensible. En la población general es positivo tan sólo en un 20%-30% de las neumonías neumocócicas. En los pacientes con infección por el VIH su rentabilidad aumenta, detectándose bacteriemia en el 11%-37% de las neumonías^{111,122,123}, y en el caso concreto de las neumonías neumocócicas suelen ser bacteriémicas más del 50% de los casos^{122,150,163}.

Los estudios serológicos permiten establecer el diagnóstico, generalmente retrospectivo de patógenos respiratorios como *M. pneumoniae*, *C. burnetii*, *Chlamydia* spp. o *L. pneumophila*. El resultado se considera positivo si el título de la fase aguda se incrementa 4 veces en la muestra obtenida en la fase de convalecencia, de tres a seis semanas después.

El estudio de líquido pleural debe realizarse siempre que exista derrame pleural. Los aislamientos a partir del líquido pleural son específicos de las neumonías subyacentes. Además, el análisis del líquido pleural puede servir para diferenciar otras causas de infiltrados radiológicos que pueden simular una neumonía bacteriana, como la tuberculosis, neoplasias o embolismos pulmonares¹⁶⁴. Por último, el análisis del líquido pleural puede tener un significado pronóstico. Un pH inferior a 7.0 o un nivel de glucosa

inferior a 40 mg/dl sugiere un derrame paraneumónico complicado y la necesidad de la colocación de un tubo pleural¹⁶⁵.

Las secreciones obtenidas por aspiración a través del fibrobroncoscopio presentan los mismos problemas que el esputo en cuanto a su contaminación a su paso por las vías aéreas superiores. El cepillo telescópico ocluido aumenta la sensibilidad y la especificidad de la técnica de fibrobroncoscopia, sobre todo cuando se realizan estudios cuantitativos y en pacientes que no han recibido previamente antibióticos¹⁶⁶⁻¹⁶⁹.

El lavado broncoalveolar se contamina con la flora orofaríngea casi invariablemente en pacientes no intubados. A pesar de esto, varios estudios evidencian que con cultivos cuantitativos esta técnica puede identificar el agente causante de la neumonía de adquisición comunitaria y que el rendimiento diagnóstico de la misma es superponible al obtenido mediante el cepillo telescópico ocluido^{167,170,171}. La sensibilidad de la técnica es del $69\% \pm 22\%$ y la especificidad, obtenida a partir de 24 estudios, es del $88\% \pm 14\%$. Ambos parámetros dependen fundamentalmente del tratamiento antimicrobiano previo a la prueba, de la población de referencia y del test de referencia utilizado^{127,162}. En los pacientes inmunodeprimidos y en concreto en los pacientes con infección por el VIH la utilidad del lavado broncoalveolar ha sido demostrada tanto en el diagnóstico de las neumonías bacterianas como la de aquellas causadas por *P. carinii*^{127,173-175}.

La biopsia transbronquial es una técnica cuya utilidad ha sido probada en el diagnóstico de infecciones oportunistas por hongos, micobacterias y citomegalovirus¹⁷⁶, siendo de especial utilidad en pacientes inmunodeprimidos con infiltrados alveolares difusos¹⁷². Dado que la biopsia transbronquial puede conllevar complicaciones que, aunque no muy frecuentes, deben ser consideradas, no se recomienda su uso en el primer acercamiento al diagnóstico de las neumonías de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH¹⁷⁷.

La punción transtorácica pulmonar con aguja fina es una técnica con una alta sensibilidad en pacientes con infección por el VIH, que oscila entre un 62% y un 87,5%^{152,178-181}. Su alta rentabilidad diagnóstica queda matizada por las complicaciones de esta técnica, fundamentalmente neumotórax. Sin embargo, con el uso de agujas más finas estas complicaciones han disminuido, recomendándose fundamentalmente en aquella consolidaciones focales y periféricas^{177,181-183}.

La biopsia pulmonar abierta es considerada como la técnica que obtiene con mayor probabilidad un tejido adecuado para el diagnóstico microbiológico e histológico. Como regla general, esta técnica está indicada en pacientes con infiltrados pulmonares difusos, infecciosos o no, en los cuales no se ha llegado al diagnóstico con otros métodos incluida la fibrobroncoscopia. Debe realizarse un procesamiento inmediato para el cultivo cuantitativo de bacterias y el estudio de patógenos oportunistas¹⁷². La sensibilidad de la técnica varía mucho de unos estudios a otros oscilando entre un 25% y un 85%^{184,185}. Esta técnica tiene una especial rentabilidad en el diagnóstico del sarcoma de kaposi pulmonar. Otra técnica que ha sido empleada en el diagnóstico de las afecciones pulmonares en pacientes con infección por el VIH ha sido la punción aspirado transbronquial. Sin embargo aunque es un procedimiento útil en el diagnóstico de infecciones por micobacterias no lo es en el diagnóstico de las neumonías bacterianas piógenas¹⁸⁶.

5. Tratamiento.

Es conocido que el retraso en la instauración de un tratamiento antimicrobiano eficaz constituye un factor de mal pronóstico en el paciente con neumonía comunitaria¹⁸⁷. Si a este hecho añadimos que tan sólo entre el 37% y el 54,5%^{64,106} de las neumonías bacterianas comunitarias en pacientes con infección por el VIH se llega a un diagnóstico etiológico, puede deducirse la importancia de la prescripción de un tratamiento antibiótico

adecuado y precoz. En los pacientes con infección por el VIH, no existen recomendaciones consensuadas para el tratamiento empírico de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria, aunque algunos autores han sugerido que el tratamiento debe ser igual a la de los pacientes inmunocompetentes, y otros, basándose en estudios retrospectivos, recomiendan realizar tratamiento con cefalosporinas de segunda o tercera generación o con cotrimoxazol^{123,145}. En los pacientes inmunocompetentes existen pautas para el tratamiento de las neumonías de adquisición comunitaria graves diferentes a las aplicadas en casos de neumonías con presentación benigna, basadas en el espectro etiológico de las neumonías graves comunitarias^{146,158,188-191}. Sin embargo, en pacientes con infección por el VIH nunca ha sido estudiado este aspecto, por lo que no existen recomendaciones al respecto.

6. Mortalidad.

La neumonía bacteriana asociada a la infección por el VIH tiene importancia por su mortalidad, además de por su incidencia.

Datos extraídos de series de autopsias, estudios de cohortes y registros hospitalarios confirman un aumento de la mortalidad por neumonías bacterianas desde el inicio de la epidemia de sida^{29,192}. Series de autopsias de los Estados Unidos y de Africa han observado un mayor número de infecciones bacterianas en pacientes con sida o con infección por el VIH que en el resto de la población estudiada^{38,193-195}, teniendo los pacientes hospitalizados con infección por el VIH, de dos a tres veces más probabilidades de fallecer por neumonía que el resto de enfermos^{196,197}.

Si analizamos las causas de muerte de los pacientes infectados por el VIH en EE.UU. entre 1987 y 1992, la neumonía bacteriana pasó de ser la responsable del 1,2% en 1987 al 2,1% en 1992. Asimismo, la neumonía de etiología no especificada fue la causa más importante de mortalidad en 1992, año en que supuso el 18,6% de los casos¹⁹².

La mortalidad de la neumonía bacteriana en los pacientes con infección por el VIH ha oscilado, en distintos estudios y en varios períodos de tiempo, entre el 2,6% y el 27%^{102,106,122,125}.

Por último hay que considerar que la neumonía bacteriana es predictora de mortalidad, de modo que, en estudios de cohortes de pacientes con infección por el VIH, aumenta el riesgo de muerte en aquellos pacientes 3,9 veces respecto a aquellos pacientes que no presentan una neumonía bacteriana⁶⁴.

NEUMONÍAS GRAVES Y CRITERIOS PRONÓSTICOS EN NEUMONÍAS DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

A pesar de los avances en el tratamiento antimicrobiano y en el conocimiento de los agentes etiológicos, las neumonías siguen constituyendo una causa frecuente de fallecimiento en la población general, siendo la quinta causa de muerte y la primera dentro de las etiologías infecciosas¹⁹⁸⁻²⁰².

En pacientes inmunocompetentes la mortalidad por neumonías de adquisición comunitaria oscila entre un 1% y un 36,5%^{132,182,203-206}. Este amplio intervalo de mortalidad viene determinado principalmente por la forma de presentación de la neumonía. Las neumonías graves tienen una mortalidad superior, pudiendo llegar según algunas series a fallecer el 42,5% de los pacientes con neumonía de adquisición comunitaria que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos²⁰⁷.

A lo largo de la última década, un tema que ha suscitado especial interés y que ha sido objeto de múltiples estudios, ha sido la identificación de los factores asociados a la mortalidad de las neumonías de adquisición comunitaria^{132,137,182,205,207-213}. En un meta-análisis de 122 estudios sobre factores pronósticos de las neumonías de adquisición

comunitaria se identificaron los siguiente factores asociados a la mortalidad: la presencia de hipotermia, hipotensión sistólica, taquipnea, leucopenia, bacteriemia, afectación radiológica multilobar, enfermedades subyacentes como la diabetes mellitus, las enfermedades neurológicas y neoplásicas, la edad avanzada y el sexo masculino²⁰⁵. Además de estos factores, se han asociado de forma independiente con la mortalidad en otros estudios en análisis multivariados: antecedentes personales como la pertenencia a asilos, la insuficiencia hepática, renal, cardíaca y enfermedades últimamente fatales; características clínicas como la ausencia de dolor de características pleuríticas, un bajo nivel de conciencia, la hipertermia, shock séptico, complicaciones no relacionadas con la neumonía y la taquicardia; determinadas etiologías como *S. aureus*, *P. aeruginosa* y los bacilos gramnegativos en general; los hallazgos en estudios complementarios, como la hiponatremia, acidosis, hiperuricemia, anemia, hipoxemia y derrame pleural; la progresión radiológica a las 48 horas de tratamiento e intervenciones terapéuticas como un tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado, el uso de antagonistas de los receptores H2 de la histamina o el retraso en la instauración de la ventilación mecánica^{132,137,206,209,210,212,214}.

Estas investigaciones culminaron en 1993, en el consenso por parte de la *American Thoracic Society* de unos criterios de gravedad para las neumonías de adquisición comunitaria en pacientes inmunocompetentes¹⁸⁸. A lo largo de estos años se han publicado múltiples consensos sobre criterios de gravedad por diferentes sociedades científicas entre las que se encuentran la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio, la *Infectious Diseases Society of America* y la *British Thoracic Society*^{158,189-191,215}. Estos documentos también establecen los criterios de ingreso hospitalario. En relación a este tema, un estudio que ha tenido especial relevancia ha sido el realizado por Fine *et al.*²¹⁴. Estos autores publicaron en 1997 una escala de riesgo para pacientes con neumonías de adquisición comunitaria. La importancia de este estudio radica en la amplia muestra en la

que fue realizada y posteriormente validada y en que, a diferencia de los estudios previos, permite determinar el riesgo de muerte de los pacientes con neumonía a partir de datos generalmente disponibles en la primera visita del enfermo, y en virtud de éste establecer el ámbito en que debe ser tratado el enfermo²¹⁶.

Sin embargo, esta escala de riesgo es tan sólo válida para pacientes inmunocompetentes, pues los pacientes con infección por el VIH fueron excluidos del análisis de forma explícita. En pacientes con infección por el VIH con neumonía bacteriana de adquisición comunitaria han sido escasamente analizados los factores asociados a la mortalidad y nunca ha sido establecido si los criterios de gravedad aceptados para los pacientes inmunocompetentes son válidos para la población con infección por el VIH.

II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

Las neumonías bacterianas constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por el VIH^{30,32,64,122}.

En los pacientes inmunocompetentes con neumonía de adquisición comunitaria han sido consensuados criterios de gravedad que permiten configurar un grupo de pacientes con mayor mortalidad en el que recomendar un tratamiento antimicrobiano empírico, una aproximación diagnóstica y un soporte vital particulares^{158,188,190,205,214,218}.

Sin embargo, los pacientes con neumonía bacteriana de adquisición comunitaria e infección por el VIH han sido siempre excluidos de estas recomendaciones, no habiéndose evaluado con anterioridad si los criterios de gravedad establecidos para pacientes inmunocompetentes son capaces de predecir la mortalidad en los pacientes con infección por el VIH y si, consiguientemente, son aplicables en estos enfermos.

A pesar de que las neumonías bacterianas son la primera causa de ingreso hospitalario en los pacientes con infección por el VIH^{32,33}, no existen pautas que establezcan la indicación de hospitalización en estos enfermos. Por este motivo, se tiende a hospitalizar siempre a estos pacientes con neumonía de adquisición comunitaria, al igual que se hace con otros inmunodeprimidos.

Los estudios de Fine *et al.*²¹⁴, han definido unos factores que permiten identificar, en la población general, grupos de pacientes con neumonías de adquisición comunitaria con bajo riesgo de mortalidad y que pueden ser tratados de forma ambulatoria. No obstante, este sistema pronóstico también excluye expresamente a los pacientes con infección por el VIH.

Un sistema pronóstico que defina aquellos enfermos con neumonía bacteriana e infección por el VIH que puedan ser tratados extrahospitalariamente debe basarse en el

conocimiento de factores asociados a la mortalidad. Hasta el momento, no han sido realizados estudios prospectivos y/o multicéntricos que analicen los factores pronósticos de las neumonías comunitarias bacterianas en este grupo de enfermos.

Las preguntas de investigación e hipótesis que surgen a raíz de estos datos son:

a) ¿Cuáles son los factores asociados a la mortalidad de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH?.

b) ¿Puede determinarse un sistema pronóstico aplicable la primera vez que se atiende al enfermo, capaz de identificar a pacientes con infección por el VIH y neumonía bacteriana comunitaria con bajo riesgo de muerte y que por lo tanto podrían ser tratados de forma ambulatoria?.

c) La hipótesis planteada sería: "A pesar de que los criterios de gravedad de la *American Thoracic Society*¹⁸⁸ han sido definidos para pacientes inmunocompetentes, éstos pueden predecir la mortalidad en pacientes con infección por el VIH con neumonía bacteriana de adquisición comunitaria".

El espectro etiológico de las neumonías comunitarias graves en la población general es diferente al de las neumonías de curso benigno^{132,182,204-210}. Esta diferencia etiológica y la mayor mortalidad de las neumonías graves, justifica que distintos paneles de expertos hayan propuesto pautas de tratamiento antimicrobiano empírico diferenciadas, según la gravedad de la neumonía, para pacientes inmunocompetentes^{158,188,190,205,214,215}. En los pacientes con infección por el VIH y neumonía bacteriana de adquisición comunitaria nunca se ha analizado este aspecto, desconociéndose si existen diferencias en la etiología de las neumonías según el nivel de gravedad clínica, no existiendo tampoco ninguna recomendación terapéutica empírica según la gravedad clínica de la neumonía, por lo que se plantea las siguientes preguntas de investigación:

a) ¿Cuál es la etiología de las neumonías bacterianas graves de adquisición comunitaria de pacientes con infección por el VIH?

b) ¿Cuál es la etiología en determinadas situaciones de la neumonía gravadas con una elevada mortalidad en la población general como es el caso del shock séptico?

El conocimiento de éstos factores pronósticos, la determinación de la aplicabilidad de los criterios de gravedad para neumonías de adquisición comunitaria en la población general para los enfermos con infección por el VIH y la descripción de la etiología y aspectos clínicos y evolutivos de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria graves en estos pacientes permitirían: a) la instauración de un tratamiento antimicrobiano empírico precoz y adecuado, y b) determinar el ámbito en que debe ser tratado el enfermo, pudiendo evitar hospitalizaciones innecesarias, con el consiguiente ahorro de recursos que esto supondría.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Objetivo general:

El objetivo general de este estudio ha sido analizar las neumonías bacterianas de adquisición comunitarias en pacientes con infección por el VIH, determinando los factores pronósticos y la etiología de las mismas, y establecer una regla pronóstica aplicable en la evaluación inicial de esta enfermedad que permita decidir sobre el tipo de cuidados que requieren los pacientes.

2. Objetivos particulares:

Los objetivos particulares han sido los siguientes:

2.1. Analizar el pronóstico de las neumonías bacterianas comunitarias en pacientes con infección por el VIH.

- a) Determinar la mortalidad de las neumonías bacterianas durante el ingreso hospitalario.
- b) Conocer la estancia hospitalaria de las neumonías no bacterianas y de las neumonías bacterianas.
- c) Analizar el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos de los pacientes con neumonías bacterianas y de aquellos con neumonías no bacterianas.
- d) Determinar los factores asociados a la mortalidad en las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria.

2.2. Estudiar las neumonías comunitarias graves en pacientes infectados por el VIH.

- a) Conocer la etiología de la neumonía bacteriana grave de adquisición comunitaria en el paciente infectado por el VIH.

- b) Determinar la aplicabilidad de los criterios de gravedad de la *American Thoracic Society*¹⁸⁸ modificados, como predictores de mortalidad en los pacientes con infección por el VIH.
- c) Establecer un modelo predictivo de mortalidad en neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH, modelo que debe estar constituido por variables aplicables en el momento del diagnóstico de la neumonía.

3. Objetivos secundarios:

Los objetivos secundarios de este estudio han sido:

- 3.1. Estudiar la incidencia de las neumonías de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH en la población adulta con ingreso hospitalario, analizando:
 - a) Frecuencia de las neumonías comunitarias referida a la población atendida en el área hospitalaria.
 - b) Frecuencia de las neumonías en el global de los ingresos hospitalarios de adultos.
 - c) Frecuencia de las neumonías en los pacientes adultos con infección por el VIH e ingreso hospitalario.
 - d) Frecuencia de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en el global de los ingresos hospitalarios y en concreto en el total de los pacientes con infección por el VIH.
- 3.2. Determinar los factores asociados al desarrollo de una neumonía bacteriana en el paciente con infección por el VIH.
- 3.3. Conocer el espectro etiológico de las neumonías bacterianas y no bacterianas de adquisición comunitaria.

- 3.4. Determinar la contribución etiológica de *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. burnetii* y *Chlamydia* spp. en las neumonías bacterianas comunitarias.
- 3.5. Estudiar las características de la presentación clínica y radiológica de las neumonías bacterianas comunitarias, en especial las de aquellas causadas por *H. influenzae*, *P. aeruginosa* y *R. equi*.

III. MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Se ha realizado un estudio prospectivo, observacional, de base poblacional hospitalaria, de casos consecutivos de neumonía en pacientes con infección por el VIH identificados mediante búsqueda activa entre los ingresos hospitalarios de los centros participantes.

ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

1. Area del estudio y población de referencia.

El área del estudio ha sido Andalucía. La población de referencia es de 3.181.198 habitantes, y está constituida por la población de derecho de las áreas de referencia de los Centros participantes. Las poblaciones asignadas son las publicadas por el Servicio Andaluz de Salud a partir de los datos del último censo oficial disponible para Andalucía²¹⁷.

2. Criterios de inclusión para los centros participantes.

Los condicionantes para poder formar parte de este estudio como centro participante han sido:

- Adhesión al protocolo de estudio durante 12 meses.
- Realizar en todos los pacientes con infección por el VIH y neumonía bacteriana los estudios complementarios posteriormente especificados.
- Disponer de técnicas fibrobroncoscópicas y/o punción aspirativa pulmonar transtorácica para el estudio etiológico, cuando fueren precisos clínicamente.
- Estudio de susceptibilidad a penicilina de *S. pneumoniae*

3. Hospitales participantes.

Este estudio ha sido realizado en el seno del Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas y en él han participado doce hospitales, de los cuales utilizando la propia clasificación del Servicio Andaluz de Salud²¹⁸, 2 eran hospitales regionales, 7 de especialidades y 3 comarcales:

- Almería:

Hospital de Torrecárdenas.

- Cádiz:

Hospital Punta de Europa. Algeciras.

Hospital del SAS de Jerez. Jerez de la Frontera.

Hospital del SAS. La Línea de la Concepción.

Hospital Universitario Puerta del Mar.

- Granada:

Hospital Clínico San Cecilio.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

- Huelva:

Hospital Juan Ramón Jiménez.

- Málaga:

Hospital Clínico de la Axarquía. Vélez-Málaga.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

- Sevilla:

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.

Hospital Universitario de Valme.

PERÍODO DE ESTUDIO

El período de inclusión de pacientes en el estudio ha sido de un año. Se han incluido en el estudio todos aquellos pacientes que cumpliendo los criterios de inclusión fueron ingresados entre el 1 de Febrero de 1996 y el 31 de Enero de 1997 en los centros participantes.

DEFINICIÓN DE CASO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

1. Criterios de inclusión.

A efectos de este estudio se consideró como caso, todo paciente que durante el período del estudio cumplió los siguientes criterios:

- a) Diagnóstico de infección por el VIH, de acuerdo con los criterios serológicos habituales (demostración de anticuerpos específicos reactivos mediante dos determinaciones separadas de enzimoimmunoanálisis (ELISA) con confirmación posterior por Western blot, utilizando métodos comerciales).
- b) Ingreso hospitalario en áreas de adultos durante el período de inclusión. Se han excluido aquellos pacientes que ingresaron en el área de Psiquiatría.
- c) Neumonía de adquisición comunitaria como motivo de ingreso hospitalario definida según los criterios especificados posteriormente. Se han incluido aquellas enfermedades diseminadas con participación pulmonar.

2. Criterios de exclusión.

Se han excluido de este estudio a todos aquellos pacientes que presentaron una afectación pulmonar en forma de embolismos sépticos secundarios a endocarditis infecciosa.

3. Fecha de inclusión en el estudio.

La fecha de inclusión en el estudio fue la fecha de ingreso hospitalario. Para que una persona que cumpliera con la definición de caso pudiera ser considerada como tal en este estudio, su fecha de inclusión debió estar dentro del período de estudio.

Definiciones

1. Neumonía.

Se consideró que un paciente presentó una neumonía cuando cumplía los siguientes dos criterios:

- a) Clínicos. Presencia de fiebre, considerada como temperatura superior a 38°C, tos, disnea, expectoración y/o dolor de características pleuríticas.
- b) Radiológicos. Existencia de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax no justificable por una causa no infecciosa.

2. Neumonía bacteriana.

- a) Definitiva. Se consideró una neumonía bacteriana cierta en aquellos casos en que se cumplieron los criterios de neumonía y en los que se comprobó una etiología bacteriana mediante serología o en al menos una de las siguientes muestras: sangre, líquido pleural, esputo, aspirado bronquial, lavado broncoalveolar, biopsia transbronquial, punción aspirativa pulmonar con aguja fina o biopsia pulmonar abierta.

- b) Probable. Una neumonía fue definida como probable cuando cumplía los criterios generales de neumonía y el paciente curaba tras recibir tan sólo tratamiento antibacteriano (diferente de cotrimoxazol).
- c) Posible. Las neumonías bacterianas posibles fueron aquellas que ocurrían en pacientes que cumpliendo los dos criterios de neumonía fallecían y el médico experto a cargo del enfermo prescribió tan sólo tratamiento antibacteriano.

Dadas las características particulares de las neumonías causadas por micobacterias, éstas fueron incluidas en el grupo de neumonías no bacterianas.

3. Neumonía de adquisición comunitaria.

Fue definida como aquella cuyos síntomas comenzaban en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario o que ocurrían en un paciente que no había sido hospitalizado en los 10 días previos.

4. Agente etiológico de la neumonía.

Se consideró agente etiológico de la neumonía bacteriana a aquella bacteria que fue diagnosticada mediante serología o que fue aislada como un patógeno único o múltiple en muestras estériles (sangre, líquido pleural, biopsia pulmonar abierta o punción aspirado pulmonar) o como único patógeno en muestras respiratorias no estériles: esputo (considerando tan sólo aquellas muestras en las que el recuento de polimorfonucleares fue superior a 25 células por campo y se observaron menos de 10 células epiteliales por campo)^{154,219}, lavado broncoalveolar con más de 10^4 unidades formadoras de colonias (ufc)/ml, broncoaspirado con más de 10^6 ufc/ml y/o cepillado telescópico ocluido con más de 10^3 ufc./ml².

En el caso de las neumonías no bacterianas se consideraron agentes causantes de la neumonía aquellos microorganismos no bacterianos aislados en muestras respiratorias o en sangre.

5. Criterios de gravedad.

Los criterios empleados para definir una neumonía grave fueron los de la *American Thoracic Society* modificados¹⁸⁸. Así, se clasificaron como graves aquellas neumonías bacterianas que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios:

- a) Presión arterial parcial de oxígeno inferior a 60 mm Hg o cociente PO_2/FiO_2 inferior a 250 mm Hg.
- b) Requerimiento de ventilación mecánica.
- c) Presencia radiológica de: afectación multilobar, derrame pleural superior al seno costofrénico lateral y/o cavitación.
- d) Progresión radiológica a las 48 horas del inicio del tratamiento antimicrobiano.
- e) Shock séptico, definido como la presencia de hipotensión inducida por la sepsis a pesar de una adecuada reposición de volumen y con presencia de alteraciones de la perfusión que pueden incluir, pero que no están limitadas a, acidosis láctica, oliguria, o alteración aguda del nivel de conciencia. Los pacientes que estén recibiendo fármacos vasoactivos o inotrópicos pueden no estar hipotensos en el momento en que se objetivan las alteraciones de la perfusión²²⁰.
- f) Insuficiencia renal aguda puesta de manifiesto por diuresis inferior a 20 ml/hora o total de orina inferior a 80 ml en 4 horas a no ser que exista otra explicación de la oliguria, o fracaso renal agudo que requiera hemodiálisis.
- g) Deterioro agudo del nivel de conciencia.
- h) Manifestaciones sépticas extrapulmonares.

FUENTES DE INFORMACIÓN

La recogida de la información ha constado de las siguientes etapas:

1. Rastreo de casos.

Se realizó a partir de la búsqueda activa diaria en el Servicio de Admisión de cada centro participante de todos aquellos casos de pacientes que fueron ingresados con el diagnóstico de neumonía y /o de infección por el VIH.

2. Recogida de la información para caracterizar el caso.

Una vez hecha la selección de posibles casos en la fase anterior, se comprobó a través de la historia clínica la cumplimentación por parte de todos los pacientes de los criterios de inclusión a través de un análisis de la historia clínica y, en casos necesarios, de la entrevista personal con el médico responsable del paciente. Una vez incluido el paciente se recogieron los datos necesarios hasta el momento del alta hospitalaria o fallecimiento.

3. Validación de la información recogida.

Existieron dos coordinadores del estudio, que se encargaron de validar todos los protocolos de recogida de datos.

VARIABLES Y PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

1. Frecuencia de ingresos hospitalarios de pacientes con infección por el VIH y neumonía.

Para el cálculo de la frecuencia de neumonía en pacientes con infección por el VIH dentro de los ingresos hospitalarios, se consideraron cada uno de los ingresos que,

cumpliendo los criterios de inclusión, ocurrieron en los centros participantes durante el período de estudio, de modo que, si una persona era hospitalizada en más de una ocasión durante el período de inclusión, cada uno de estos ingresos era considerado como diferente caso.

Se recogieron de cada centro participante las siguientes variables:

- Número de camas del hospital.
- Población total del área hospitalaria atendida.
- Número total de pacientes adultos ingresados en el Hospital en el período de tiempo del estudio (excluyendo las áreas de Psiquiatría y de Pediatría).
- Número total de pacientes adultos con infección por el VIH ingresados en el Hospital en el período de tiempo del estudio (excluyendo las áreas de Pediatría y de Psiquiatría).

2. Variables recogidas en pacientes individuales.

Se diseñó un protocolo de recogida de datos que incluía las variables a continuación especificadas con sus correspondientes categorías y que fue cumplimentado, a partir de la información consignada en la historia clínica, laboratorio de Microbiología o la entrevista personal con el médico responsable del caso, por la persona encargada de la recogida de datos en cada centro participante siguiendo unos criterios uniformes previamente establecidos.

2.1. Pacientes con neumonía e infección por el VIH.

De cada caso de neumonía en un paciente con infección por el VIH se han recogido los siguientes datos:

2.1.1. Variables demográficas del paciente.

- Fecha de inclusión (mes y año).
- Edad (en años en el momento de inclusión en el estudio).
- Sexo.
- Tipo de vivienda habitual: domicilio propio, prisión, comunidad de afectados.

2.1.2. Hábitos tóxicos.

- Tabaco.
- Drogas ilegales por vía inhalatoria.
- Drogas ilegales por vía parenteral.
- Alcohol (considerando este ítem como positivo ante el consumo superior a 80 gramos de alcohol al día).

2.1.3. Factores de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH.

- Uso de drogas por vía parenteral.
- Transmisión por hemoderivados.
- Conductas de riesgo heterosexuales.
- Contacto sexual entre varones.
- Otras.

2.1.4. Variables relativas a la situación clínica previa a la inclusión de la infección por el VIH.

- Estadio de la infección por el VIH previo al actual episodio según los criterios de los *Centers for Diseases Control* (CDC) de 1993⁹⁹.

- Última determinación de los recuentos de linfocitos CD4+ realizada en los 3 meses previos o durante el ingreso hospitalario (células/ μ l).
- Tratamiento antirretroviral realizado en el momento de inclusión, considerando tan sólo aquél que había sido realizado durante al menos un mes.
- Tipo de profilaxis para la neumonía por *P. carinii* realizada durante al menos 30 días antes del actual episodio.
- Vacunación previa frente a *S. pneumoniae*.
- Diagnóstico de una neumonía bacteriana en el año previo a la inclusión en el estudio.

2.1.5. Enfermedades concomitantes al diagnóstico de la neumonía.

- Enfermedades oportunistas.

2.1.6. Tipo de neumonía.

- Bacteriana y no bacteriana.
- Grado de seguridad del diagnóstico etiológico:
 - * Definitivo: clínica y radiología compatibles y confirmación bacteriológica.
 - * Probable: clínica y radiología compatibles y respuesta al tratamiento empírico apropiado para la etiología presumida.
 - * Posible: pacientes con clínica y radiología compatibles en los que el médico responsable prescribió tan sólo tratamiento antibacteriano y que fallecieron.

2.1.7. Evolución.

- Días de hospitalización.
- Duración de la fiebre tras la instauración del tratamiento antimicrobiano tan sólo en los casos de neumonías bacterianas.
- Ingreso en unidades de cuidados intensivos.
- Muerte atribuible a la neumonía: se consideró en aquellos pacientes cuya muerte se consideró debida a sepsis o insuficiencia respiratoria secundaria a la neumonía y que ocurrió debido a la neumonía durante el ingreso hospitalario.
- Muerte no atribuible a la neumonía: aquella que ocurre durante el ingreso hospitalario y no cumple los criterios anteriores.

2.2 Pacientes con neumonía bacteriana e infección por el VIH.

En estos pacientes además se analizaron los siguientes datos:

2.2.1. Variables relativas a las manifestaciones clínicas de la neumonía bacteriana.

- Presencia o ausencia de:
 - * Disnea.
 - * Dolor torácico.
 - * Fiebre.
 - * Tos.
 - * Expectorcación y características de la misma en caso de existir: mucosa, purulenta, hemoptoica.
 - * Hipotensión²²⁰, definida como la presencia de una presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg o la reducción de 40 mm Hg o más de la

presión arterial sistólica basal en ausencia de otras causas de hipotensión.

* Shock séptico, según los criterios definidos con anterioridad²²⁰.

- Fecha de inicio de los síntomas.
- Temperatura al ingreso.
- Complicaciones sépticas extrapulmonares.

2.2.2. Variables relativas a los hallazgos analíticos.

- Recuento de leucocitos, neutrófilos y linfocitos (células/ μ l). Consideramos neutropenia el recuento de neutrófilos inferior a 1.000/ μ l y leucocitosis una cifra de leucocitos totales superior a 10.000/ μ l.
- Gasometría arterial realizada en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario con análisis de PO₂, PCO₂, saturación de O₂, cociente PO₂/FiO₂.

2.2.3. Radiografía de tórax al ingreso.

- Tipo de patrón radiológico: intersticial, alveolar, mixto u otros.
- Extensión del infiltrado neumónico: lobar, multilobar y bilateral.
- Presencia de: derrame pleural, neumotórax, cavitación y/o absceso pulmonar.

2.2.4. Diagnóstico etiológico y estudios microbiológicos realizados.

Las técnicas utilizadas han sido las especificadas a continuación:

- Estudio de esputo: se recogía en el momento del diagnóstico y se realizaron la técnica de Gram y cultivo cuantitativo para bacterias aerobias, baciloscopia y cultivo en medio de Lowenstein y tinción con azul de toluidina y/o con anticuerpos monoclonales para *P. carinii*.

- Hemocultivos en medios aerobios y anaerobios.
- Líquido pleural: se estudió en los pacientes en los que había derrame pleural, practicándose la técnica de Gram y cultivos para gérmenes aerobios y anaerobios, así como baciloscopia y cultivo en medio de Lowenstein, estudio de parásitos y hongos y citología.
- Punción aspirado pulmonar con aguja fina: realizándose los mismos estudios microbiológicos en el líquido pleural, además de cultivo para citomegalovirus en seleccionados casos.
- Muestras obtenidas mediante fibrobroncoscopia: se realizaron tinción de Gram, cultivos cuantitativos en medios para bacterias aerobias, baciloscopia, cultivo en medio de Lowenstein, estudio de parásitos y hongos y, citología o estudio histológico en el caso de las biopsias transbronquiales.
- En las biopsias además de los estudios microbiológicos mencionados se realizó estudio histológico.
- Estudio serológico al ingreso y a los 21 días para *L. pneumophila*, *C. burnetii*, *C. psittaci* y *M. pneumoniae*.

2.2.5. Variables relativas al tratamiento antimicrobiano realizado.

Se recogieron en relación al tratamiento empírico y el tratamiento específico realizado las siguientes variables:

- Tipo de antimicrobiano.
- Dosis.
- Vía de administración.
- Duración del tratamiento.

- Valoración del tratamiento antimicrobiano empírico elegido, considerando apropiado a aquél que el paciente recibió y que era activo frente a la bacteria aislada según los criterios de sensibilidad de los *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS)²²¹.

2.2.6. Evolución clínica.

- Duración de la fiebre tras el inicio del tratamiento antimicrobiano.
- Presencia o no de progresión radiológica a las 48 horas del inicio de tratamiento antimicrobiano.
- Días de hospitalización.
- Duración de la fiebre tras la instauración del tratamiento antimicrobiano tan sólo en los casos de neumonías bacterianas.
- Ingreso en unidades de cuidados intensivos.
- Muerte atribuible a la neumonía.
- Muerte no atribuible a la neumonía.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El protocolo de recogida de datos se informatizó en formato DBASE (Borland, Scotts Valley, CA, EEUU).

En relación a los objetivos relacionados con la incidencia de neumonías, los denominadores utilizados según el caso (número total de ingresos hospitalarios, número total de pacientes con infección por el VIH ingresados durante el período de estudio) fueron los proporcionados por el Servicio de Documentación Clínica de cada uno de los centros participantes.

Las variables continuas están expresadas como media \pm desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión o como mediana y rango, cuando se consideró apropiado. El análisis descriptivo de las variables cualitativas se efectuó mediante la distribución de frecuencias expresadas como porcentaje. Todas las categorías diagnósticas: definitiva, probable y posible están representadas en los análisis que se muestran a no ser que se especifique lo contrario.

La comparación estadística de las variables cualitativas se realizó mediante el test de Chi cuadrado con la corrección de Yates, utilizándose el test exacto de Fisher cuando alguno de las frecuencias esperadas era inferior a cinco. La intensidad de cada asociación se valoró mediante la *odds ratio* (OR) y su precisión mediante el cálculo del intervalo de confianza del 95%, utilizando el método de Miettinen^{222,223}. Cuando se trató de comparar variables continuas se utilizó el test de la t de Student o el análisis de la varianza cuando se compararon más de dos variables. Cuando no se cumplieron las condiciones para los tests paramétricos se utilizaron los tests no paramétricos correspondientes. La homogeneidad de las muestras se analizó mediante el test de la homogeneidad de Bartlett.

La significación estadística se definió como un valor de *P* menor de 0,05.

Para analizar si los criterios de gravedad de la *American Thoracic Society* eran aplicables a los pacientes con infección por el VIH se utilizó como grupo de casos aquellos pacientes con neumonía bacteriana que cumplían uno o más de los criterios de gravedad previamente establecidos mientras que se toma como grupo control aquellos con neumonía bacteriana no grave, estableciendo como variable resultado la mortalidad debida a la neumonía bacteriana de adquisición comunitaria y como puntos finales secundarios la duración de la fiebre y la estancia hospitalaria.

El punto final para el análisis de los factores asociados a la mortalidad de las neumonías bacterianas fue la mortalidad de éstas que se calculó como la proporción de pacientes que fallecieron durante la estancia hospitalaria debido a la neumonía bacteriana.

Para el análisis de los factores asociados a la mortalidad en pacientes con neumonía comunitaria bacteriana e infección por el VIH se efectuó en primer lugar un análisis univariado. Posteriormente para determinar los factores independientes predictores de la mortalidad y ajustar para posibles factores de confusión se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística tipo paso a paso. Los factores incluidos fueron aquellos con un error alfa inferior a 0,05 en el análisis univariado. Aquellas variables con un valor de $P \geq 0,05$ que fueron consideradas de relevancia clínica, fueron también incluidas en el análisis. Todas las variables fueron introducidas en el modelo de regresión logística como variables categóricas dando el valor de 0 a la ausencia y 1 a la presencia del factor analizado. En las variables con más de dos categorías se estableció un punto de corte de acuerdo a los resultados en el análisis univariado²²⁴.

Se efectuó un análisis univariado y multivariado mediante un modelo de regresión logística múltiple paso a paso para determinar las variables asociadas a la progresión radiológica.

Para determinar el valor predictivo positivo y negativo posttest de los diferentes sistemas pronósticos de mortalidad analizados en este trabajo se utilizó el teorema de Bayes²²⁵, según las siguientes fórmulas:

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{\text{Sensibilidad} * \text{Prevalencia}}{\text{Sensibilidad} * \text{Prevalencia} + \text{PPF} * (1 - \text{Prevalencia})}$$

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{\text{Especificidad} * (1 - \text{Prevalencia})}{\text{Especificidad} * (1 - \text{Prevalencia}) + \text{PFN} * \text{Prevalencia}}$$

Donde PFP es la probabilidad de falsos positivos y PFN la probabilidad de falsos negativos.

Para el análisis estadístico se emplearon los paquetes estadísticos Epi Info versión 5.0 (CDC, Atlanta, GA, EE.UU.) y SPSS (versión 8.0, SPSS, Chicago, IL, EE.UU.).

IV. RESULTADOS

INCIDENCIA DE LAS NEUMONÍAS DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA

Durante el periodo de estudio se han incluido un total de 759 casos de neumonía de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH en los centros participantes.

1. Frecuencia de las neumonías de adquisición comunitaria referida a la población atendida en el área hospitalaria.

La población atendida por los centros participantes en el presente estudio es 3.181.198 habitantes, por lo tanto, la frecuencia de neumonía de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH es de 23,85 episodios / 100.000 habitantes / año. En la tabla 2 se muestra la frecuencia referida a las poblaciones atendidas en las distintas áreas hospitalarias.

TABLA 2. FRECUENCIA DE NEUMONÍAS DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH REFERIDA A LAS POBLACIONES ATENDIDAS EN LAS ÁREAS HOSPITALARIAS.

	Nº Neumonías	Población	Frecuencia/ 100.000 hab./año
H. U. Virgen del Rocío	160	681.820	23,46
H.U. Virgen de la Victoria	142	267.206	53,14
H. U. Puerta del Mar	72	239.832	30,02
H. U. De Valme	72	321.810	22,37
H. Juan Ramón Jiménez	53	226.498	23,39
H. Punta de Europa	51	129.762	39,30
H. U. Virgen de las Nieves	47	276.122	17,02
H. SAS. L. Concepción	45	91.192	49,34
H. Torrecárdenas	41	220.430	18,60
H. U. San Cecilio	40	267.641	14,94
H. SAS. Jerez	24	351.546	6,82
H. Axarquía	12	107.339	11,17
Total	759	3.181.198	23,85

Se diagnosticaron un total de 355 neumonías bacterianas, lo que supone una frecuencia de las neumonías de adquisición comunitaria bacterianas de 11,15 episodios por cada 100.000 habitantes por año. Las frecuencias de neumonías bacterianas detalladas por población de las distintas áreas hospitalarias están reflejadas en la tabla 3.

TABLA 3. FRECUENCIA DE NEUMONÍAS DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA BACTERIANAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH REFERIDA A LAS POBLACIONES ATENDIDAS EN LAS ÁREAS HOSPITALARIAS.

	Nº Neumonías	Población	Frecuencia/ 100.000 hab./año
H. U. Virgen del Rocío	67	681.820	9,82
H.U. Virgen de la Victoria	61	267.206	22,8
H. U. Puerta del Mar	24	239.832	10,00
H. U. De Valme	39	321.810	12,11
H. Juan Ramón Jiménez	22	226.498	9,71
H. Punta de Europa	16	129.762	12,33
H. U. Virgen de las Nieves	26	276.122	9,41
H. SAS. L. Concepción	28	91.192	30,70
H. Torrecárdenas	22	220.430	9,98
H. U. San Cecilio	29	267.641	10,83
H. SAS. Jerez	12	351.546	34,13
H. Axarquía	9	107.339	8,38
Total	355	3.181.198	11,15

Cuando estratificamos por provincias, considerando tan sólo aquellas representadas en este estudio por algún centro participante, observamos, que Málaga y Almería son las provincias con una mayor frecuencia de ingresos por neumonías de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH, mientras que Granada, es la zona donde la frecuencia de neumonías en este grupo de enfermos es menor (ver tabla 4).

TABLA 4. FRECUENCIA DE NEUMONÍAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH REFERIDA A LAS PROVINCIAS PARTICIPANTES.

	Nº Neumonías	Población*	Frecuencia/ 100.000 hab./año
Almería	41	220.430	18,60
Cádiz	192	812.332	23,63
Granada	87	543.763	15,99
Huelva	53	226.498	23,39
Málaga	154	374.545	41,11
Sevilla	232	1.003.630	23,11
Total	759	3.181.198	23,85

* La población referida es la asignada a los centros participantes.

Al diferenciar por provincias, se observa que la frecuencia de neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH es muy similar en todas ellas, a excepción de Málaga dónde esta incidencia es superior (tabla 5).

TABLA 5. FRECUENCIA DE NEUMONÍAS BACTERIANAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH REFERIDA A LAS PROVINCIAS PARTICIPANTES.

	Nº Neumonías	Población*	Frecuencia/ 100.000 hab./año
Almería	22	220.430	9,98
Cádiz	80	812.332	9,84
Granada	55	543.763	10,11
Huelva	22	226.498	9,71
Málaga	70	374.545	18,68
Sevilla	106	1.003.630	10,56
Total	355	3.181.198	11,15

* La población referida es la asignada a los centros participantes.

2. Frecuencia de las neumonías en el global de ingresos hospitalarios de adultos.

Durante el periodo de inclusión ingresaron 237.734 pacientes en los centros participantes, excluyendo las áreas de hospitalización de Psiquiatría y de Pediatría. Teniendo en cuenta que 759 de estos ingresos correspondieron a pacientes con infección por el VIH y con neumonía, éstos suponen una tasa de 0,31/100 pacientes/año del total de hospitalizaciones en las áreas mencionadas (tabla 6).

TABLA 6. FRECUENCIA DE NEUMONÍAS DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH EN RELACION AL GLOBAL DE INGRESOS HOSPITALARIOS.

	Nº Neumonías	Nº Ingresos	Frecuencia/ 100 pac./año
H. U. Virgen del Rocío	160	40.571	0,39
H.U. Virgen de la Victoria	142	23.760	0,59
H. U. Puerta del Mar	72	20.613	0,34
H. U. Virgen de Valme	72	18.083	0,39
H. Juan Ramón Jiménez	53	15.090	0,35
H. Punta de Europa	51	10.509	0,48
H. U. Virgen de las Nieves	47	33.964	0,13
H. SAS. L. Concepción	45	5.682	0,79
H. Torrecárdenas	41	24.652	0,16
H. U. San Cecilio	40	20.761	0,19
H. SAS. Jerez	24	17.299	0,13
H. Axarquía	12	6.750	0,17
Total	759	237.734	0,31

Considerando que 355 hospitalizaciones durante el periodo de estudio fueron debidas a neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH, se obtiene una frecuencia de esta patología de 0,14 episodios/100 pacientes ingresados/año (tabla 7).

TABLA 7. FRECUENCIA DE NEUMONÍAS BACTERIANAS DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH EN RELACIÓN AL GLOBAL DE INGRESOS HOSPITALARIOS.

	Nº Neumonías	Nº Ingresos	Frecuencia/ 100 ing./año
H. U. Virgen del Rocío	67	40.571	0,16
H.U. Virgen de la Victoria	61	23.760	0,25
H. U. Puerta del Mar	24	20.613	0,11
H. U. Virgen de Valme	39	18.083	0,21
H. Juan Ramón Jiménez	22	15.090	0,14
H. Punta de Europa	16	10.509	0,15
H. U. Virgen de las Nieves	26	33.964	0,07
H. SAS. L. Concepción	28	5.682	0,49
H. Torrecárdenas	22	24.652	0,08
H. U. San Cecilio	29	20.761	0,13
H. SAS. Jerez	12	17.299	0,07
H. Axarquía	9	6.750	0,13
Total	355	237.734	0,15

3. Frecuencia de las neumonías referida a los ingresos de pacientes con infección por el VIH.

Entre el 1 de Febrero de 1996 y el 31 de Enero de 1997 ingresaron 3.250 pacientes con infección por el VIH, 759 de estas hospitalizaciones fueron debidas a neumonías, lo que supone una proporción de 23,25 episodios por cada 100 pacientes

hospitalizados con infección por el VIH por año. Las frecuencias observadas en los distintos centros participantes, quedan reflejadas en la tabla 8.

TABLA 8. FRECUENCIA DE NEUMONÍAS DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH RESPECTO AL GLOBAL DE INGRESOS DE PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.

	Nº Neumonías	Nº Ingresos VIH	Frecuencia/ 100 pac./año
H. U. Virgen del Rocío	160	538	29,73
H.U. Virgen de la Victoria	142	649	21,87
H. U. Puerta del Mar	72	339	21,23
H. U. Virgen de Valme	72	375	19,20
H. Juan Ramón Jiménez	53	182	29,12
H. Punta de Europa	51	251	20,31
H. U. Virgen de las Nieves	47	115	40,86
H. SAS. L. Concepción	45	139	32,37
H. Torrecárdenas	41	148	27,70
H. U. San Cecilio	40	182	21,97
H. SAS. Jerez	24	293	8,19
H. Axarquía	12	39	30,76
Total	759	3.250	23,35

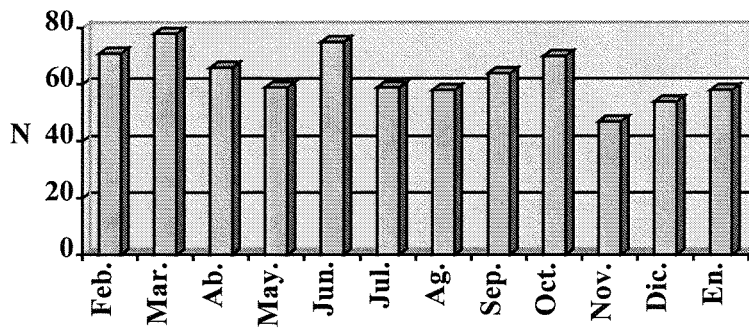
Considerando el número de neumonías bacterianas incluidas (355), éstas fueron las responsables del 10,92% de los ingresos de pacientes con infección por el VIH (tabla 9).

TABLA 9. FRECUENCIA DE NEUMONÍAS DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA BACTERIANAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH EN RELACIÓN A LOS INGRESOS HOSPITALARIOS DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.

	Nº neumonías bacterianas	Nº ingresos VIH	Frecuencia/ 100 pac./año
H. U. Virgen del Rocío	67	538	12,40
H.U. Virgen de la Victoria	61	649	9,39
H. U. Puerta del Mar	24	339	7,07
H. U. Virgen de Valme	39	375	10,40
H. Juan Ramón Jiménez	22	182	12,08
H. Punta de Europa	16	251	6,37
H. U. Virgen de las Nieves	26	115	22,60
H. SAS. L. Concepción	28	139	20,14
H. Torrecárdenas	22	148	14,86
H. U. San Cecilio	29	182	15,93
H. SAS. Jerez	12	293	4,09
H. Axarquía	9	39	23,07
Total	355	3.250	10,92

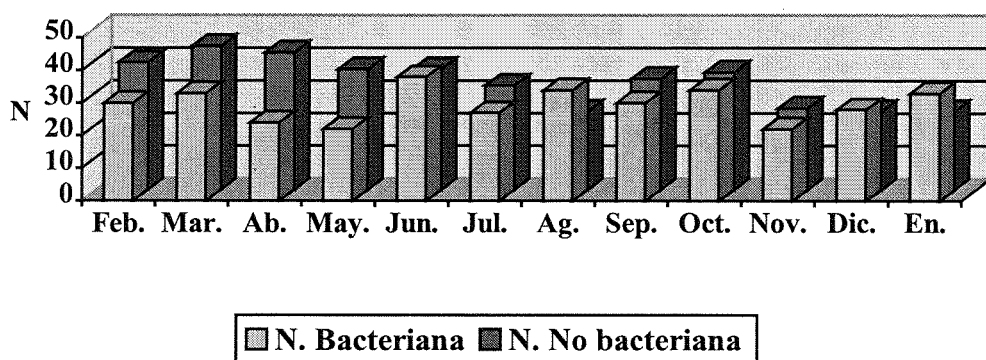
4. Frecuencia de las neumonías por meses de diagnóstico.

La distribución mensual de las neumonías queda detallada en el gráfico 1.

Gráfico 1. Frecuencia mensual de las neumonías

Dividiendo el año en dos periodos, meses fríos que incluiría de octubre a marzo y cálidos de abril a septiembre, se observa que en los meses fríos se incluyeron 378 neumonías (49,8%) y en los meses cálidos 381 (51,2%). No existió una mayor incidencia de neumonías bacterianas en los meses fríos.

Comparando las neumonías bacterianas con las no bacterianas no se observó diferencia significativa en la distribución de las mismas en meses fríos o cálidos (180 neumonías bacterianas (50,7%), respecto a 192 neumonías no bacterianas (48,2%) en meses fríos y 175 neumonías bacterianas (49,3%) respecto a 206 neumonías no bacterianas (51,8%), en meses cálidos ($P=0,5$). Seis casos de neumonías que no pudieron ser clasificadas en bacterianas o no bacterianas ocurrieron en meses fríos.

Gráfico 2. Distribución mensual según tipo de neumonía.

□ N. Bacteriana ■ N. No bacteriana

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO

1. Edad y sexo.

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de $33,2 \pm 6,54$ años.

En los pacientes con neumonía bacteriana la edad media fue de $32,7 \pm 5,1$ años y la de aquellos con neumonía no bacteriana fue de $33,6 \pm 7,6$ años.

Seiscientos doce pacientes (80,6%) con neumonía eran varones y 147 (19,4%) mujeres. En los pacientes con neumonía bacteriana existía una mayor proporción de mujeres que en los que padecieron una neumonía no bacteriana (85 casos, 24% vs. 56 casos, 15,1%, OR 1,92, IC95% 1,1-1,16, $P < 0,001$).

2. Hábitos tóxicos.

El hábito tóxico más frecuentemente observado fue el consumo de tabaco, que ocurrió en 620 enfermos (81,68%), seguido del uso de drogas ilegales por vía inhalatoria, que ocurría en 305 pacientes (40,18%). Un total de 127 pacientes eran usuarios activos de drogas por vía intravenosa (16,70%) y 76 eran consumidores excesivos de alcohol (11,53%).

Una proporción similar de los pacientes de los dos grupos de neumonías eran fumadores de tabaco, 290 individuos con neumonía bacteriana (81,6%) y 330 de aquellos con neumonía bacteriana (82,9%). Tampoco hubo diferencias en cuanto al uso de drogas por vía parenteral entre los dos grupos, 68 pacientes con neumonía bacteriana (19,1%) y 61 con neumonía no bacteriana (15,3%), y el consumo excesivo de alcohol, que ocurrió en 33 (9,3%) y 43 (10,8%) casos respectivamente.

Los enfermos con neumonía bacteriana consumían drogas ilegales por vía inhalatoria con mayor frecuencia que aquellos con neumonías no bacterianas (165 casos, 46,4% vs. 140 casos, 35,1%, OR 1,6, IC95% 1,8-2,18, $P = 0,001$).

3. Vivienda habitual.

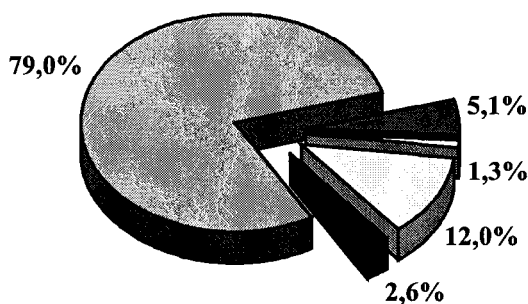
La mayoría de los pacientes, 686 (90,3%), vivían en domicilios particulares. Treinta y siete pacientes (4,8%) lo hacían en comunidades de afectados y 36 (4,7%) procedían de prisión.

El tipo de vivienda fue equiparable en los dos grupos: 329 pacientes (92,6%) con neumonía bacteriana y 351 (88,1%) de aquellos con neumonía no bacteriana vivían en domicilios particulares, en comunidades de afectados lo hacían 14 (3,9%) y 23 (5,7%) respectivamente, y procedían de prisión 12 enfermos con neumonía bacteriana (3,3%) y 24 con neumonía no bacteriana (6%).

INFECCIÓN POR EL VIH.

Los factores de riesgo para la infección por el VIH quedan reflejados en el gráfico 3.

Gráfico 3. Factores de riesgo para la infección por el VIH



■ UDVP	■ Relaciones homosexuales
□ Hemoderivados	□ Relaciones heterosexuales
■ Relaciones heterosexuales+UDVP	

En la población incluida el factor de riesgo más frecuente para la adquisición de la infección por el VIH fue el uso de drogas por vía parenteral (605, 79,7%), y esta mayor frecuencia se mantuvo en los dos grupos de neumonía, 291 pacientes con neumonía bacteriana (81,6%) y 311 de los que presentaron una neumonía no bacteriana (78,1%). Los enfermos con neumonía no bacteriana presentaban con mayor frecuencia como factor de riesgo para la infección por el VIH el antecedente de relaciones homosexuales entre varones (29 pacientes, 7,3% vs. 10 pacientes, 2,8%, OR 2,7, IC95% 1,2-6,0, $P=0,008$). El resto de los factores de riesgo, transfusión de hemoderivados y relaciones heterosexuales, ocurrieron en una proporción similar en los dos grupos.

La mayoría de los enfermos estaban severamente inmunodeprimidos con un recuento medio de linfocitos CD4+ de $106,77 \pm 165,8/\mu\text{l}$, una mediana de 47 y un rango de 1 a $2110/\mu\text{l}$. Seiscientos cuarenta y cuatro pacientes (84,9%) de los casos presentaban una cifra de linfocitos CD4+ inferior a $200/\mu\text{l}$.

Los pacientes con neumonía bacteriana tenían una media de linfocitos CD4+/ μl de $126,2 \pm 198,6$ y los que tenían una neumonía no bacteriana de $86,4 \pm 126,3$ ($P=0,08$). Trescientos cincuenta y un pacientes con neumonía no bacteriana (88,2%) y 287 con neumonía bacteriana (80,8%) tenían un recuento de linfocitos CD4+ inferior a $200/\mu\text{l}$ (OR 1,77, IC95% 1,16-2,7, $P=0,005$).

Seiscientos setenta y seis enfermos (89%) habían sido diagnosticados de sida previamente a la inclusión en el estudio según los criterios de los CDC⁹⁹, 499 de los cuales (65,7%) habían padecido antes del actual episodio de neumonía alguna enfermedad diagnóstica de sida. La distribución de los pacientes por estadios figura en la tabla 10.

TABLA 10. ESTADIO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.

	A	B	C	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
1 (≥ 500 CD4+/μl)	21 (2,7%)	1 (0,1%)	2 (0,2%)	24 (3,2%)
2 (200-499 CD4+/μl)	42 (5,3%)	19 (2,5%)	29 (3,8%)	90 (11,8%)
3 (<200 CD4+/μl)	109 (14,3%)	68 (8,9%)	468 (61,6%)	645 (84,9%)
Total	172 (22,6%)	88 (11,6%)	499 (65,7%)	759

Setenta y siete pacientes con neumonía bacteriana (21,6%) se encontraban en un estadio clínico A de la infección por el VIH, 46 en estadio B (12,9%) y 232 (65,3%) en estadio C. En los pacientes con neumonía no bacteriana, 92 (5,7%) se hallaban en un estadio A, 42 (10,5%) en estadio B y 262 (65,8%) en estadio C. El grupo de enfermos con neumonía no bacteriana había sido diagnosticado de sida previo al actual ingreso con mayor frecuencia que los pacientes con neumonía bacteriana (371 casos, 93,2 % vs. 299 casos, 84,2%, OR 9,93, IC95% 4,41-26,13, $P < 0,001$).

El 32,5% de los pacientes (N=247) habían recibido tratamiento antirretroviral al menos durante un mes previo al diagnóstico del episodio de neumonía. Ciento seis pacientes recibían tratamiento con monoterapia, 120 realizaban tratamiento con dos análogos de nucleósidos, 10 con un análogo de nucleósido y un inhibidor de proteasa, y once con tres fármacos, siendo al menos uno de los mismos uno inhibidor de proteasa. En la tabla 11 se detallan los distintos tipos de tratamiento antirretroviral realizados.

Los pacientes con neumonía bacteriana realizaban tratamiento antirretroviral con mayor frecuencia que los que presentaban una neumonía no bacteriana (133 casos, 37,5% vs. 114 casos, 28,6%, OR 1,49, IC95% 1,08-2,06, $P = 0,005$).

La frecuencia con que los enfermos usuarios de drogas ilegales por vía inhalatoria y/o parenteral realizaban tratamiento antirretroviral era inferior a la de los

pacientes no consumidores de este tipo de drogas (16,2% vs. 46%, OR 0,23, IC95% 0,16-0,33, $P < 0,001$).

TABLA 11. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

Monoterapia	Biterapia (2 A.N.)	Biterapia (1 A.N. + 1 I. P.)	2 A.N. + 1 I.P.
Fármaco (N)	Fármacos (N)	Fármaco (N)	Fármacos (N)
AZT (60)	AZT+ddC (62)	ddI+SQV (4)	DdI+d4T+SQV (3)
DdI (38)	AZT+ddI (50)	d4T+SQV (2)	AZT+ddI+IDV (3)
DdC (7)	AZT+3TC (6)	ddC+IDV (2)	3TC+d4T+SQV (2)
D4t (1)	ddI+d4T (2)	AZT+RTV (1)	AZT+ddC+SQV (2)
		AZT+IDV (1)	AZT+3TC+IDV (1)

A.N., análogo de nucleósido. I.P., inhibidor de proteasa. AZT, zidovudina. ddI, didanosina. ddC, zalcitabina. d4T, estavudina. 3TC, lamiduvina. SQV, saquinavir. IDV, indinavir. RTV, ritonavir.

PROFILAXIS FRENTE A *PNEUMOCYSTIS CARINII*, VACUNA NEUMOCOCICA Y ANTECEDENTE DE NEUMONÍA BACTERIANA

Tres cientos cincuenta y nueve pacientes (47,3%) recibían profilaxis para *P. carinii* antes del ingreso. De los pacientes que realizaban esta profilaxis, 289 lo hacían con trimetoprim-sulfametoxazol, 18 con pentamidina por vía intravenosa, 22 con pentamidina por vía inhalatoria y 30 enfermos recibían otros tipos de profilaxis.

La profilaxis para *P. carinii* fue también desigual entre los dos grupos de neumonías. Los pacientes con neumonía bacteriana realizaban ésta en el 54,7% de los casos (N=194), mientras que aquellos con neumonía no bacteriana lo hacían en el

40,9% de los casos (N=163, OR 1,74, IC95% 1,29-2,34, $P<0,001$). En los dos grupos el cotrimoxazol fue el fármaco empleado con mayor frecuencia.

Los pacientes usuarios de drogas ilegales, ya sea por vía inhalatoria o por vía parenteral, realizaban con menor frecuencia profilaxis frente a *P. carinii* que el resto de pacientes (26,7% vs. 64,3%, OR 0,2, IC95% 0,15-0,28, $P<0,001$).

Un mayor número de pacientes con neumonía por *P. carinii* que realizaban profilaxis frente a este microorganismo tenía un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 100 células/ μ l que los que no la realizaban (90,6% vs. 76,2%, OR 2,74, IC95% 1,03-10,64, $P=0,03$).

Pudo disponerse del dato de antecedente de vacunación frente a *S. pneumoniae* en 638 pacientes (84%), de los cuales, habían sido vacunados 99 enfermos (15,5%).

El 16,6% de los casos (N=59) diagnosticados de neumonía bacteriana y el 10% (N=40) de los catalogados de neumonía no bacteriana habían sido vacunados frente a *S. pneumoniae*.

Entre los antecedentes de 132 pacientes (37,5%) con neumonía bacteriana se encontraba el diagnóstico de otro episodio de neumonía bacteriana en el año previo al diagnóstico, hecho que tan sólo ocurría en 57 pacientes (9,2%) de los pacientes con neumonía no bacteriana (OR 3,54, IC95% 2,45-5,12, $P<0,001$).

Las características basales de los dos grupos de enfermos quedan reflejadas en la tabla 12.

TABLA 12. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA BACTERIANA Y CON NEUMONÍA NO BACTERIANA.

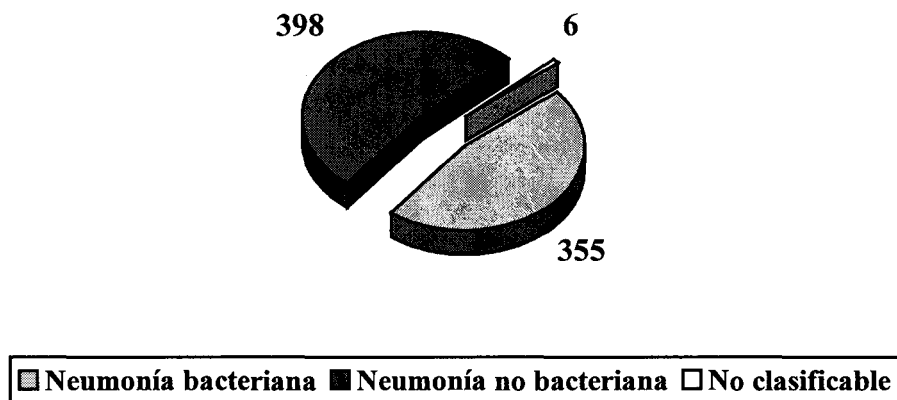
	N. bacterianas	N. no bacterianas	P
Edad (años, x ± DE)	32,7±5,1	33,6±7,6	
Sexo (mujer, N, %)	85 (24)	56 (15,1)	<0,001
Hábitos tóxicos (N, %)			
Tabaco	290 (81,6)	330 (82,9)	
UDVI	165 (46,4)	140 (35,1)	0,001
UDVP	68 (19,1)	51 (15,3)	
Alcohol	33 (9,3)	43 (10,8)	
Vivienda (N, %)			
Particular	329 (92,6)	351 (88,1)	
Comunidad de afectados	14 (3,9)	23 (5,7)	
Prisión	12 (3,3)	24 (6)	
Riesgo VIH (N, %)			
UDVP	291 (81,6)	311 (78,1)	
Relaciones homosexuales	10 (2,8)	29 (7,3)	0,008
Hemoderivados	6 (1,7)	4 (1)	
Relaciones heterosexuales	37 (10,4)	45 (11,3)	
UDVP+ relaciones heterosexuales	11 (3,1)	9 (2,2)	
Sida ⁹⁹ (N, %)	299 (84,2)	371 (93,2)	<0,001
CD4+/μl (x ± DE)	126,2±198,6	86,4±126	
Tratamiento antirretroviral (N, %)	133 (37,5)	114 (28,6)	0,005
Profilaxis frente a <i>P. carinii</i> (N, %)	194 (54,7)	163 (40,9)	<0,001
Cotrimoxazol	155 (43,6)	132 (33,1)	
Pentamidina intravenosa	10 (2,8)	8 (2)	
Pentamidina inhalada	11 (3)	11 (2,7)	
Otras	18 (5)	12 (3)	
Vacuna neumocócica (N, %)	59 (16,6)	40 (10)	
Neumonía bacteriana previa (N, %)	132 (37,5)	57 (9,2)	<0,001

UDVI, uso de drogas por vía inhalatoria. UDVP, uso de drogas por vía parenteral.

ETIOLOGÍA

De los 759 episodios de neumonía incluidos, 355 (46,8%) fueron bacterianas, 398 (52,4%) no bacterianas y seis casos (0,8%) no pudieron ser clasificados.

Gráfico 4. Clasificación de las neumonías (N)



1. Etiología de las neumonías no bacterianas.

Se consiguió un diagnóstico microbiológico en 303 neumonías no bacterianas (76,1%). En otros 82 casos (20,6%) se llegó a un diagnóstico etiológico de probabilidad en base a la clínica del enfermo y la respuesta al tratamiento antimicrobiano y en los 13 casos restantes (3,2%) la etiología de la neumonía no bacteriana fue desconocida (tabla 13). La causa más frecuente de neumonía no bacteriana fue la tuberculosis, que ocurrió en 214 casos, seguida de la neumonía por *P. carinii*, responsable de 163 episodios. En 16 casos la etiología fue polimicrobiana, en nueve de los cuales una bacteria fue corresponsable del episodio de neumonía.

Las infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas fueron diagnosticadas en 13 ocasiones. De ellas, seis correspondieron a infecciones por *Mycobacterium avium complex*, cinco a infecciones por *Mycobacterium kansasii* y dos a infecciones por *Mycobacterium bovis*.

Dentro de las etiologías de las neumonías no bacterianas también se incluyeron infecciones fúngicas (dos casos de neumonía por *Cryptococcus neoformans* y dos casos de neumonía por *Candida albicans*), víricas (tres casos de neumonía por virus varicela zoster y dos casos de neumonitis por citomegalovirus) e infecciones por parásitos (un caso respectivamente de neumonía por *Cryptosporidium* spp. y por *T. gondii*).

TABLA 13. ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NO BACTERIANAS.

	Diagnóstico definitivo (N)	Diagnóstico probable (N)	Total (N)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	197	17	214
<i>Pneumocystis carinii</i>	100	63	163
<i>Mycobacterium avium complex</i>	6	0	6
<i>Mycobacterium kansasii</i>	5	0	5
<i>Mycobacterium bovis</i>	2	0	2
Varicela-zoster	2	1	3
<i>Candida albicans</i>	2	0	2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2	0	2
<i>Toxoplasma gondii</i>	1	0	1
Citomegalovirus	1	1	2
<i>Cryptosporidium</i> spp.	1	0	1
Polimicrobiana*	16	0	16
Total	303	82	385

* Polimicrobiana: *P. carinii*-*M. tuberculosis* (5 casos), *S. pneumoniae*-*M. tuberculosis* (2 casos), *P. carinii*-*H. influenzae* (2 casos), *P. carinii*-*T. gondii* (1 caso), *P. carinii*-*M. avium intracellulare* (1 caso), *P. carinii*-*P. aeruginosa* (1 caso), *P. aeruginosa*-citomegalovirus (1 caso), *C. albicans*-*R. equi*-*P. aeruginosa* (1 caso), *S. pneumoniae*-*M. tuberculosis*-*P. carinii* (1 caso) y *P. carinii*-*S. pneumoniae* (1 caso).

2. Etiología de las neumonías bacterianas .

De los 355 casos de neumonías bacterianas, 190 fueron consideradas definitivas (53,5%), 150 probables (42,25%) y 15 casos posibles (4,2%). El agente etiológico más frecuentemente identificado fue *S. pneumoniae*, responsable de 74 episodios de neumonía (20.8%), seguido por *P. aeruginosa* y *H. influenzae* causantes de 34 y 26 episodios, respectivamente. Los bacilos gramnegativos tuvieron una elevada incidencia con un total de 48 episodios. Trece neumonías fueron polimicrobianas: en cuatro casos se hallaron dos bacterias, en ocho casos una bacteria y un microorganismo no bacteriano o micobacteria, y en un caso dos bacterias y *P. carinii*. (tabla 14).

TABLA 14. ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS

Microorganismos	N (%)	Microorganismos	N (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	74 (38,9)	<i>Salmonella</i> spp.	2 (1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34 (17,9)	<i>Nocardia asteroides</i>	2 (1)
<i>Haemophilus influenzae</i>	26 (13,6)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,5)
<i>Rhodococcus equi</i>	12 (6,3)	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (5,7)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0,5)
<i>Streptococcus viridans</i>	8 (4,2)	<i>Legionella pneumophila</i>	1 (0,5)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	8 (4,2)	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (0,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (2,6)	<i>Fusobacterium</i> spp.	1 (0,5)
<i>Escherichia coli</i>	4 (2,1)	Bacilos gramnegativos	48 (25,2)
<i>Coxiella burnetii</i>	3 (1,5)	Polimicrobiana*	13 (6,8)

* Polimicrobiana: *S. pneumoniae*-*M. tuberculosis* (2 casos), *H. influenzae*-*P. carinii* (2 casos), *S. pneumoniae*-*P. carinii* (1 caso), *S. pneumoniae*-*P. aeruginosa* (1 caso), *P. aeruginosa*-*S. viridans* (1 caso), *P. aeruginosa*-*S. aureus* (1 caso), *P. aeruginosa*-citomegalovirus (1 caso), *P. aeruginosa*-*P. carinii* (1 caso) *S. viridans*-*Fusobacterium* spp (1 caso), *S. pneumoniae*-*M. tuberculosis*-*P. carinii* (1 caso), *P. aeruginosa*-*C. albicans*-*R. equi* (1 caso) y *Salmonella* spp.-*P. carinii*-*M. tuberculosis* (1 caso).

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.

Se consiguió un diagnóstico etiológico en 190 casos de neumonía bacteriana de adquisición comunitaria (53,5%), las muestras diagnósticas se detallan en la tabla 15.

TABLA 15. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS.

Etiología	Total	Esputo	Sangre	LBA	BA	CTO	PAP	BT	L. P.
<i>S. pneumoniae</i>	74	43	36	3		1	2		1
<i>P. aeruginosa</i>	34	22	7	3	4	2	4		1
<i>H. influenzae</i>	26	23	5	1			1		1
<i>R. equi</i>	12	4	8	1	1	1	2	2	2
<i>S. aureus</i>	11	3	7				1		4
<i>S. viridans</i>	8		5				2		
<i>K. pneumoniae</i>	5	4	1						
<i>E. coli</i>	4	3	4						
<i>Salmonella spp.</i>	2	2	2	1	1				
<i>N. asteroides</i>	2	1		1	1				
<i>S. maltophilia</i>	1	1	1						
<i>E. aerogenes</i>	1	1		1	1	1			
<i>A. baumannii</i>	1	1							
<i>S. pyogenes</i>	1						1		
<i>Fusobacterium</i>	1						1		
Total	178	108	75*	11	9	5	11#	2	9

LBA, lavado broncoalveolar. BA, broncoaspirado. CTO, cepillo telescópico ocluido. PAP, punción aspirado con aguja fina. BT, biopsia transbronquial. LP, líquido pleural.

* Un caso de neumonía por *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa* con aislamiento de ambos microorganismos en hemocultivos. # Tres casos de neumonía polimicrobiana (*P. aeruginosa*-*R. equi*-*C. albicans*, *P. aeruginosa*-*S. viridans* y *S. viridans*-*Fusobacterium spp.*)

Se realizó cultivo de esputo en 313 casos, siendo positivo en 108 casos (34,5%).

En 329 pacientes se realizaron hemocultivos, de los cuales fueron positivos 75, lo que supone una proporción de neumonías bacterianas de adquisición comunitaria bacteriémicas del 22,7%.

El lavado broncoalveolar dio lugar a un diagnóstico microbiológico en 11 pacientes de los 30 enfermos en que se realizó (36,6%).

A 26 pacientes se les efectuó una toma de broncoaspirado que fue diagnóstico en 9 casos (34,6%).

Las muestras tomadas mediante cepillo telescópico ocluido fueron positivas en 6 casos, en cinco se aislaron bacterias y en un caso se visualizaron quistes de *P. carinii*. El rendimiento diagnóstico de esta muestra fue del 33,3%.

Se realizaron biopsias transbronquiales en seis pacientes, en dos de los cuales se llegó a un diagnóstico a partir de esta muestra (33,3%).

La punción aspirado pulmonar fue diagnóstica en 11 de las 18 ocasiones en que fue practicada (61,1%). En cuatro casos hubo un diagnóstico de neumonía polimicrobiana. En dos pacientes se aislaron dos bacterias (*P. aeruginosa*-*S. viridans* y *S. viridans*-*Fusobacterium* spp.), en un paciente tres microorganismos ((*P. aeruginosa*-*R. equi*-*C. albicans*) y en otro se aisló *H. influenzae* en esta muestra y *P. carinii* en una muestra obtenida mediante cepillo telescópico ocluido.

En 26 pacientes se realizó una toracocentesis con estudio del líquido pleural, en 9 de los cuales fue diagnóstica (34,6%).

Se realizó un estudio serológico en 163 pacientes (45,9%). En 12 casos (7,3%), estos estudios identificaron un agente etiológico: ocho casos de neumonía por *M. pneumoniae*, tres neumonías por *C. burnetii* y un episodio de neumonía por *L. pneumophila*.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS

1. Síntomas y signos.

Trescientos veinticinco (91,5%) pacientes presentaban fiebre. La temperatura media fue de $38,48 \pm 0,92^\circ\text{C}$. La mediana de duración de los síntomas previos al ingreso fue de cuatro días, con un rango que iba de 1 a 60 días.

El 97,2% de los pacientes (N=345) referían la presencia de tos y el 87,6% (N=311) presentaban aumento de la expectoración. Las características del material expectorado fue: purulento en 212 (68,1%) casos, mucoso en 62 (17,4%) casos y hemoptoico en 37 (11,8 %). Las características del esputo según las principales etiologías se reflejan en la tabla 16.

TABLA 16. TIPO DE EXPECTORACIÓN SEGÚN ETIOLOGÍA.

	No	Mucoso	Purulento	Hemoptoico
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	14	44	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	6	25	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	5	15	2
<i>Rhodococcus equi</i>	2	4	4	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2	6	2
<i>Streptococcus viridans</i>	1	1	5	1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3	2	3	
<i>Coxiella burnetii</i>		1	1	1
Otros bacilos gramnegativos	2	1	8	3

Ciento ochenta y cinco enfermos (52,1%) referían dolor torácico de características pleuríticas, y 171 (48,1%) disnea. La frecuencia de pacientes con dolor torácico por etiologías fue la mostrada en la tabla 17.

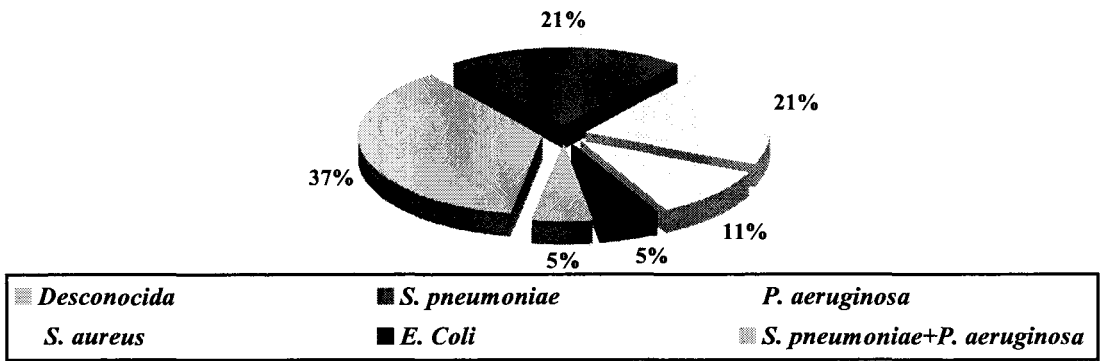
TABLA 17. FRECUENCIA DE DOLOR TORÁCICO SEGÚN ETIOLOGÍA.

Microorganismos	N (%)	Microorganismos	N (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	47 (63,5)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (60)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (38,2)	<i>Coxiella burnetii</i>	2 (66,6)
<i>Haemophilus influenzae</i>	10 (38,4)	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (100)
<i>Rhodococcus equi</i>	11 (91,6)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (100)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (54,5)	<i>Fusobacterium spp.</i>	1 (100)
<i>Streptococcus viridans</i>	5 (62,5)	<i>Legionella pneumophila</i>	1 (100)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5 (50)	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (100)
<i>Escherichia coli</i>	2 (50)	<i>Nocardia asteroides</i>	0 (0)
<i>Salmonella spp.</i>	2 (100)	Desconocida	78 (47,4)

N, total de pacientes con dolor torácico de características pleuríticas según etiología señalada. (%) Porcentaje de pacientes con dolor pleurítico respecto al total de casos de neumonía por la etiología señalada.

Diecinueve pacientes (5,4%) presentaron shock séptico en las primeras 48 horas y 41 pacientes (11,5%) hipotensión. De los 19 casos de neumonía bacteriana que cursaron con shock séptico, en siete casos la etiología fue desconocida y en doce se llegó a un diagnóstico microbiológico. Cuatro de los doce casos (33,3%) en los que se conoció la etiología fueron debidos a *S. pneumoniae*, cuatro (33,3%) a *P. aeruginosa*, dos (16,6%) a *S. aureus* y un caso (8,4%) por *Escherichia coli*. Un paciente tuvo una etiología polimicrobiana (*S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, ver gráfico 5).

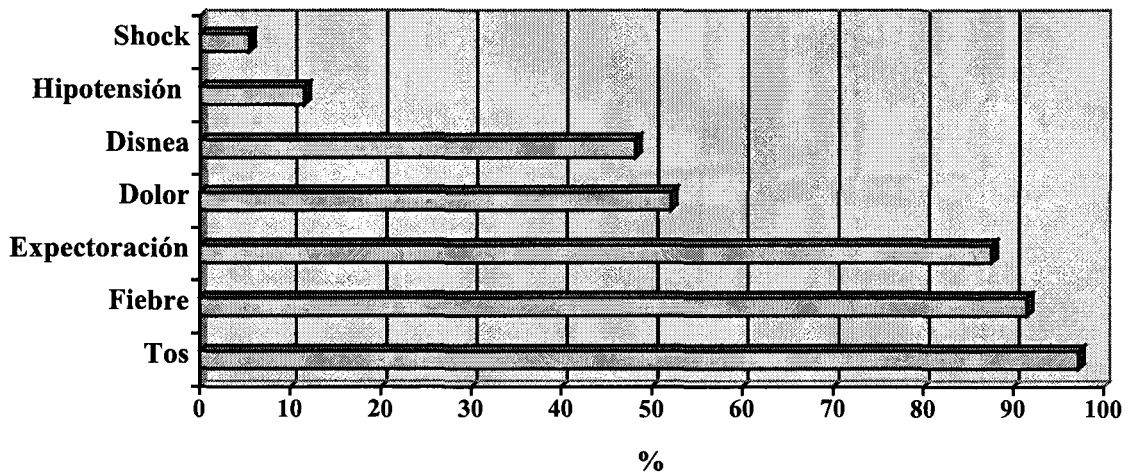
Gráfico 5. Shock séptico- Etiología.



La etiología de los casos de neumonía que cursaron con hipotensión fue: desconocida en 17 casos (41,5%), neumocócica en 10 casos (24,4%), estafilocócica en 4 casos (9,8%), *P. aeruginosa* en tres ocasiones (7,3%), *H. influenzae* en dos casos (4,8%), y en un caso respectivamente: *N. asteroides*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes* y *Acinetobacter baumannii*. En un caso hubo una etiología múltiple (*S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*).

En el gráfico 6 se muestran las frecuencias de las manifestaciones clínicas más comunes en los pacientes con infección por el VIH y neumonía bacteriana de adquisición comunitaria.

Gráfico 6. Manifestaciones clínicas.



En ocho enfermos se observó una afectación extrapulmonar séptica secundaria al mismo proceso causante de la neumonía bacteriana. En dos casos existió una meningitis, un caso fue debido a *N. asteroides* y otro a *S. viridans* y en tres casos una osteomielitis, uno debido a *S. aureus*, otro a *S. pneumoniae* y otro por *S. pyogenes*. En un caso se diagnosticó una pielonefritis por *P. aeruginosa*. En un paciente se objetivaron abscesos esplénicos, con aislamiento de *S. aureus* y por último existió una endocarditis mitral por *S. pneumoniae*. Las muestras en las que fueron aislados estos microorganismos están detalladas en la tabla 18.

TABLA 18. AFECTACIÓN EXTRAPULMONAR. ETIOLOGÍA Y MUESTRA MICROBIOLÓGICA DIAGNÓSTICA.

Localización (N)	Microorganismos	Muestra
Meningitis (2)	<i>N. asteroides</i>	LBA, CTO, LCR
	<i>S. viridans</i>	Hemo, LCR
Osteomielitis (3)	<i>S. pneumoniae</i>	Hemo
	<i>S. aureus</i>	Hemo
	<i>S. pyogenes</i>	PAP
Pielonefritis (1)	<i>P. aeruginosa</i>	Orina, esputo
Abscesos esplénicos (1)	<i>S. aureus</i>	Esputo
Endocarditis mitral (1)	<i>S. pneumoniae</i>	Hemo

LBA, lavado broncoalveolar. CTO, cepillo telescópico ocluido. LCR, líquido cefalorraquídeo. Hemo, hemocultivo. PAP, punción aspirado pulmonar.

2. Otras enfermedades concomitantes.

El diagnóstico de otras enfermedades durante el ingreso hospitalario ocurrió en 118 pacientes (33,2%). Los diagnósticos más frecuentes fueron candidiasis orofaríngea

(43 casos), candidiasis esofágica (24 casos), infección por citomegalovirus (16 casos) y leishmaniasis visceral (11 casos). El resto de diagnósticos se detallan en la tabla 19.

TABLA 19. OTRAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES AL EPISODIO DE NEUMONÍA BACTERIANA DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA.

Enfermedad	N	Enfermedad	N
Candidiasis orofaríngea	46 (12,9)	Otitis media aguda	1 (0,3)
Candidiasis esofágica	24 (6,7)	Meningitis criptocócica	1 (0,3)
Citomegalovirus	16 (4,5)	Tromboflebitis supurada	1 (0,3)
Leishmaniasis	11 (3,1)	Colitis pseudomembranosa	1 (0,3)
Herpes	10 (2,8)	Pericarditis	1 (0,3)
Lesión cerebral focal	10 (2,8)	Enfermedad pélvica inflamatoria	1 (0,3)
LMP	5 (1,4)	Candidemia	1 (0,3)
Sarna	5 (1,4)	Tricomoniasis	1 (0,3)
Absceso partes blandas	4 (1,1)	Infección urinaria	1 (0,3)
Gastroenteritis <i>Salmonella</i> spp.	4 (1,1)	Molluscum contagiosum	1 (0,3)
Pansinusitis	3 (0,8)	Peritonitis	1 (0,3)
Linfoma cerebral	3 (0,8)	Meningitis	1 (0,3)
Giardiasis	2 (0,5)	Sarcoma de Kaposi	1 (0,3)
Lúes	2 (0,5)	Criptosporidiasis	1 (0,3)
<i>Mycobacterium avium complex</i>	2 (0,5)	Infección reservorio	1 (0,3)
Isosporidiasis	2 (0,5)	Gonococia	1 (0,3)

LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

3. Hallazgos analíticos.

Setenta y siete pacientes (24,8%) tuvieron una PO_2 inferior a 60 mm Hg. La PO_2 media fue de $71,4 \pm 17,2$ mm Hg y la de PCO_2 fue de $34,6 \pm 7,8$ mm Hg. La saturación media de oxígeno de los pacientes incluidos fue del $92,2 \pm 5,6\%$. Un 14,8% de los casos presentaron un cociente de la PO_2/FiO_2 inferior a 250 mm Hg. La media de este cociente fue de $336,5 \pm 81,4$ mm Hg. En 45 pacientes no se dispuso de una gasometría valorable en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario.

La mediana de leucocitos totales de los casos incluidos fue de 5.110 células/ μ l, con un rango de 200 a 41.300 leucocitos/ μ l. Setenta y siete pacientes (21,7%) presentaban más de 10.000 leucocitos/ μ l y 149 (41,9%) presentaron menos de 4.500 leucocitos/ μ l.

La mediana de polimorfonucleares fue de 3.900/ μ l, rango (90-32.900). Doce pacientes presentaron menos de 500 polimorfonucleares/ μ l y 24 menos de 1000/ μ l. La etiología de los pacientes con neutropenia (polimorfonucleares < 1000/ μ l) y la frecuencia respecto al total de neumonías de cada una de las etiologías se detalla en la tabla 20.

TABLA 20. ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONIAS BACTERIANAS EN LOS PACIENTES NEUTROPÉNICOS.

Etiología	N	%
Desconocida	9	5,4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	8,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	11,7
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	11,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	12,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	11,1
Total	24	6,7

4. Manifestaciones radiológicas.

El patrón radiológico observado en los casos incluidos fue alveolar en 260 pacientes (73,2%), intersticial en 47 (13,2%), mixto en 35 (9,8%) y nodular en 13 (3,6%).

El infiltrado inflamatorio se limitó a un lóbulo en 228 pacientes (64,2%), fue multilobar en 45 casos (12,6%) y bilateral en 82 (23,1%).

En 46 casos de neumonía bacteriana existió cavitación (13%), conociéndose la etiología en 34. Once (32,3%) de estos casos correspondieron a neumonías por *P. aeruginosa*, 7 (20,5%) a neumonías causadas por *R. equi* y 5 (14,7%) a neumonías por *S. aureus* (tabla 21).

TABLA 21. ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS QUE CURSARON CON CAVITACIÓN.

Etiología	N	%
Desconocida	12	7,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	32,3
<i>Rhodococcus equi</i>	7	58,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	45,4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	5,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	8,8
<i>Streptococcus viridans</i>	3	37,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	40
<i>Nocardia asteroides</i>	1	50
<i>Salmonella spp.</i>	1	50

En cuarenta y siete pacientes (13,2%) se observó un derrame pleural en la radiografía de tórax, dieciséis de los cuales correspondieron a un empiema. Once (23,4%) de los pacientes con derrame pleural tuvieron una neumonía neumocócica, 6 (12,7%) una neumonía por *P. aeruginosa* y 5 (10,6%) una neumonía estafilocócica.

En 19 pacientes (5,4%) se evidenció un absceso pulmonar, y en 10 neumotórax (2,8%). Las etiologías de las estas manifestaciones radiológicas se detallan en las tablas 22 a 25, en ellas se reflejan el número de casos y el porcentaje de cada hallazgo radiológico respecto al total de neumonías de la etiología correspondiente.

TABLA 22. ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS QUE CURSARON CON DERRAME PLEURAL.

Etiología	N	%
Desconocida	14	8,4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11	15,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	17,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	45,4
<i>Rhodococcus equi</i>	4	33,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	3,8
<i>Streptococcus viridans</i>	2	25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	100
<i>Fusobacterium</i> spp.	1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	11,1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	100

TABLA 23. ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS QUE CURSARON CON EMPIEMA.

Etiología	N	%
Desconocida	7	4,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	27,2
<i>Streptococcus viridans</i>	2	25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2,9
<i>Rhodococcus equi</i>	1	8,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1,3

TABLA 24. ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS QUE CURSARON CON ABSCESO PULMONAR.

Etiología	N	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	17,6
Desconocida	5	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	27,2
<i>Streptococcus viridans</i>	3	37,5
<i>Rhodococcus equi</i>	3	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1,3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	100
<i>Fusobacterium spp.</i>	1	100

TABLA 25. ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS QUE CURSARON CON NEUMOTÓRAX.

Etiología	N	%
Desconocida	4	2,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	5,8
<i>Rhodococcus equi</i>	1	8,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	3,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	9,1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1,3

Las manifestaciones radiológicas de los principales agentes etiológicos se muestran en los gráficos 7 a 13.

Gráfico 7. Manifestaciones radiológicas de las neumonías neumocócicas.

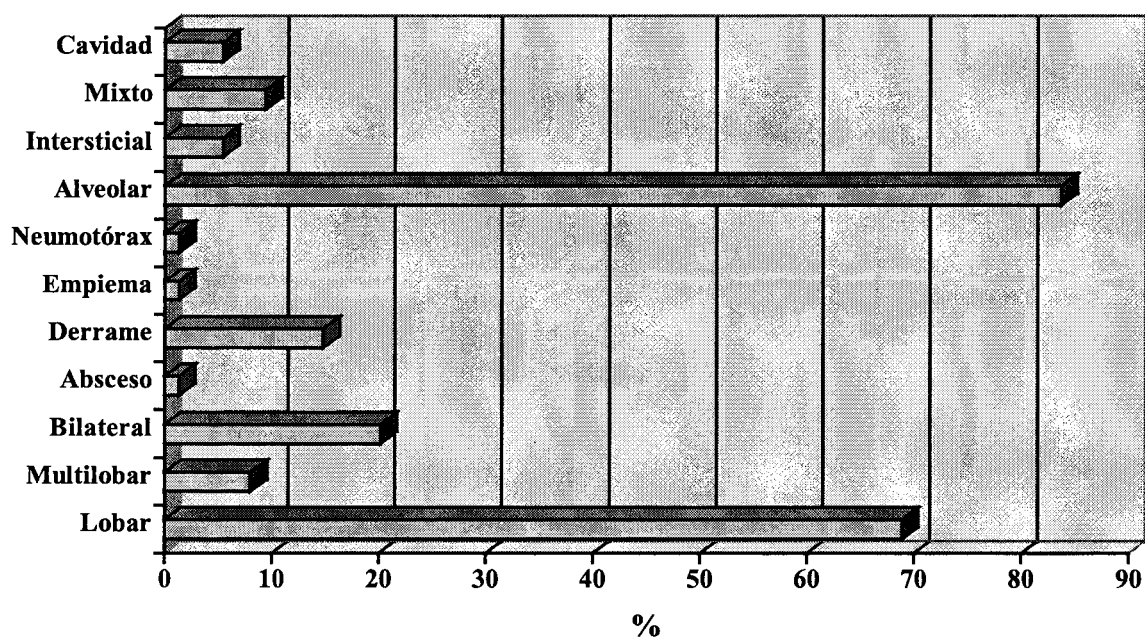


Gráfico 8. Manifestaciones radiológicas de las neumonías por *Pseudomonas aeruginosa*

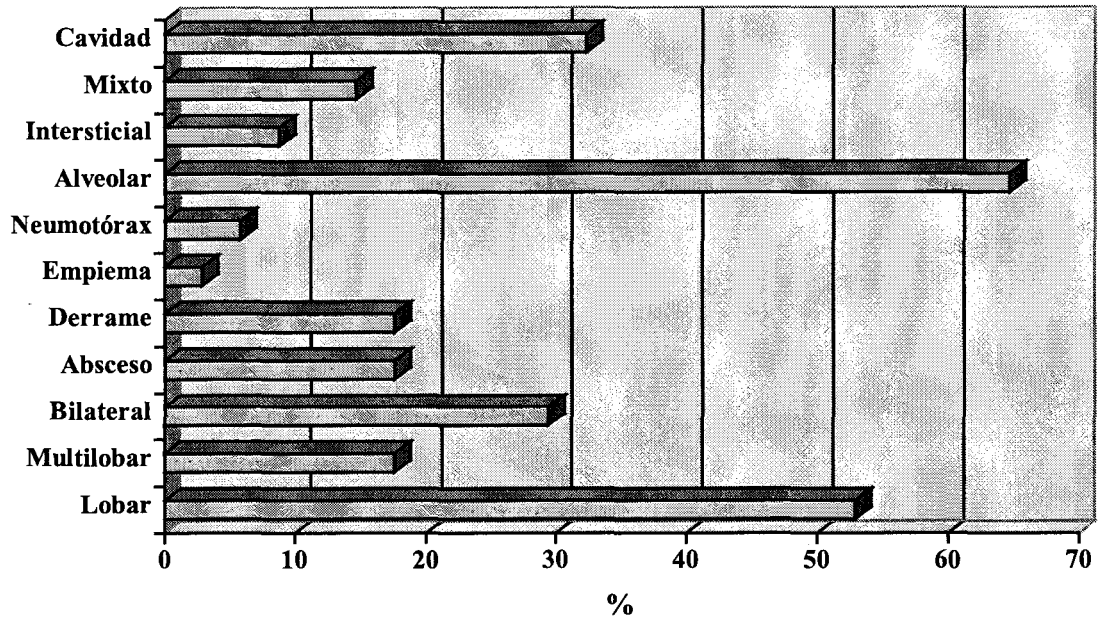


Gráfico 9. Manifestaciones radiológicas de las neumonías por *Haemophilus influenzae*

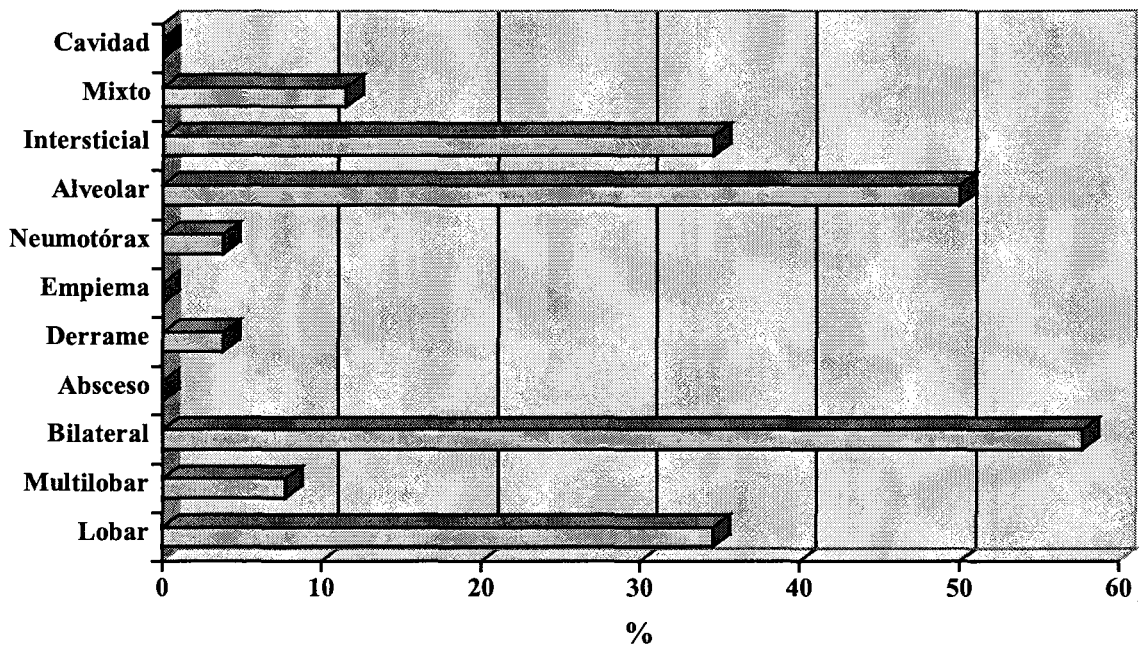


Gráfico 10. Manifestaciones radiológicas de las neumonías por *Rhodococcus equi*

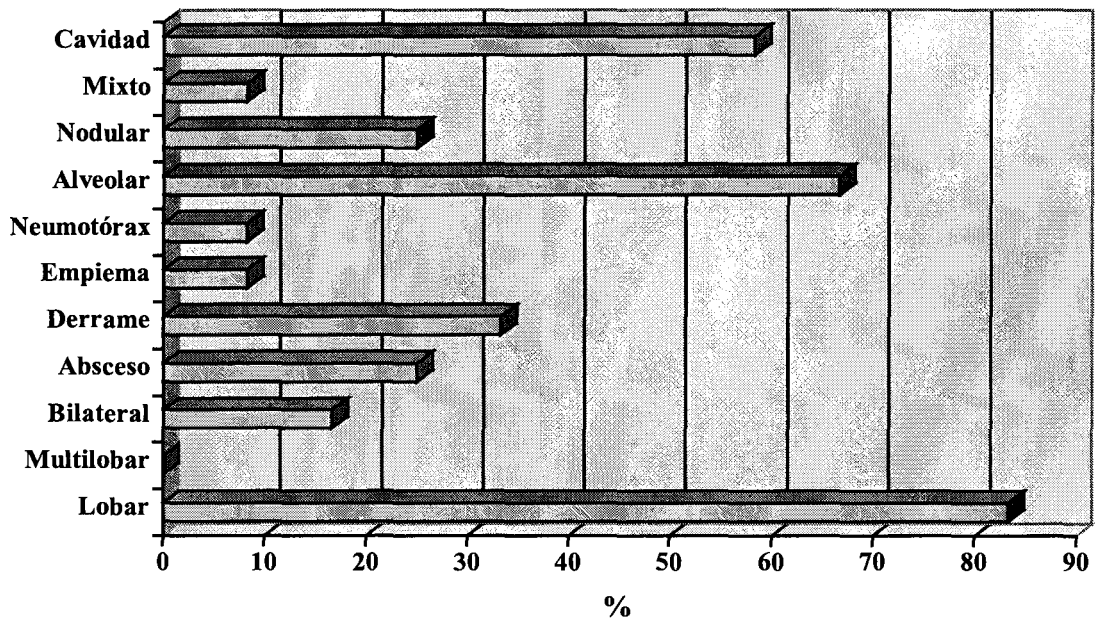


Gráfico 11. Manifestaciones radiológicas de las neumonías por *Staphylococcus aureus*

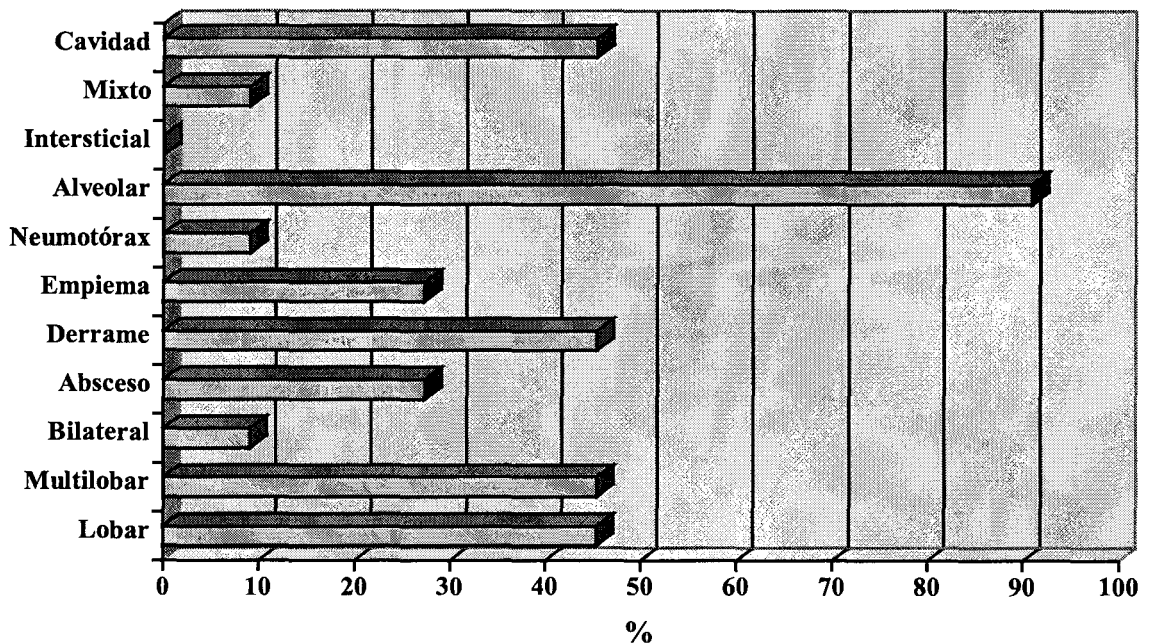


Gráfico 12. Manifestaciones radiológicas de las neumonías por *Streptococcus viridans*

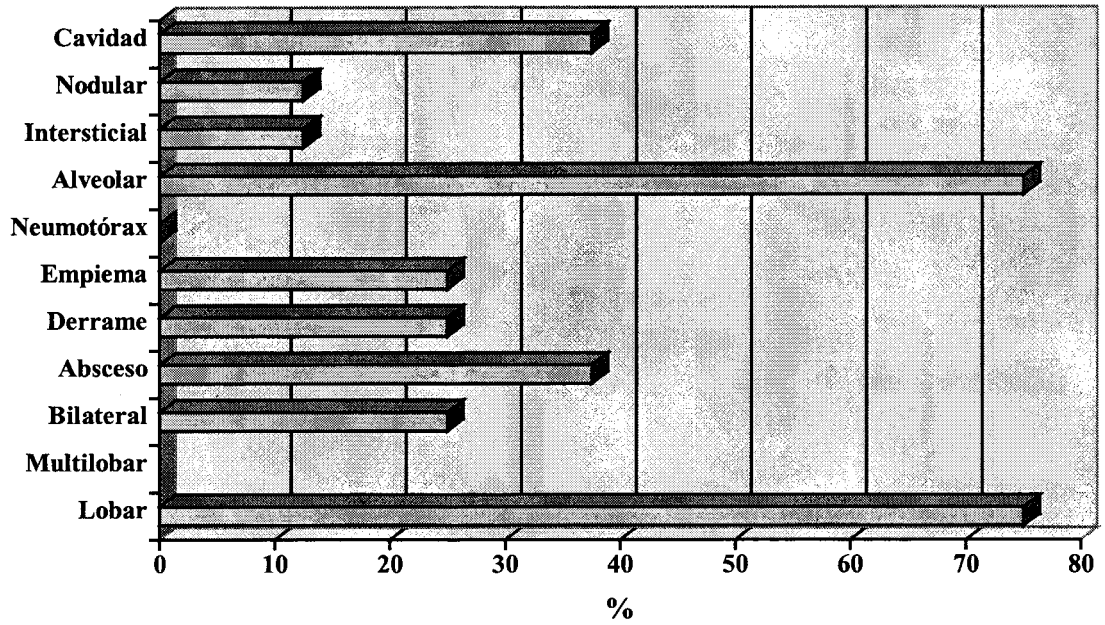
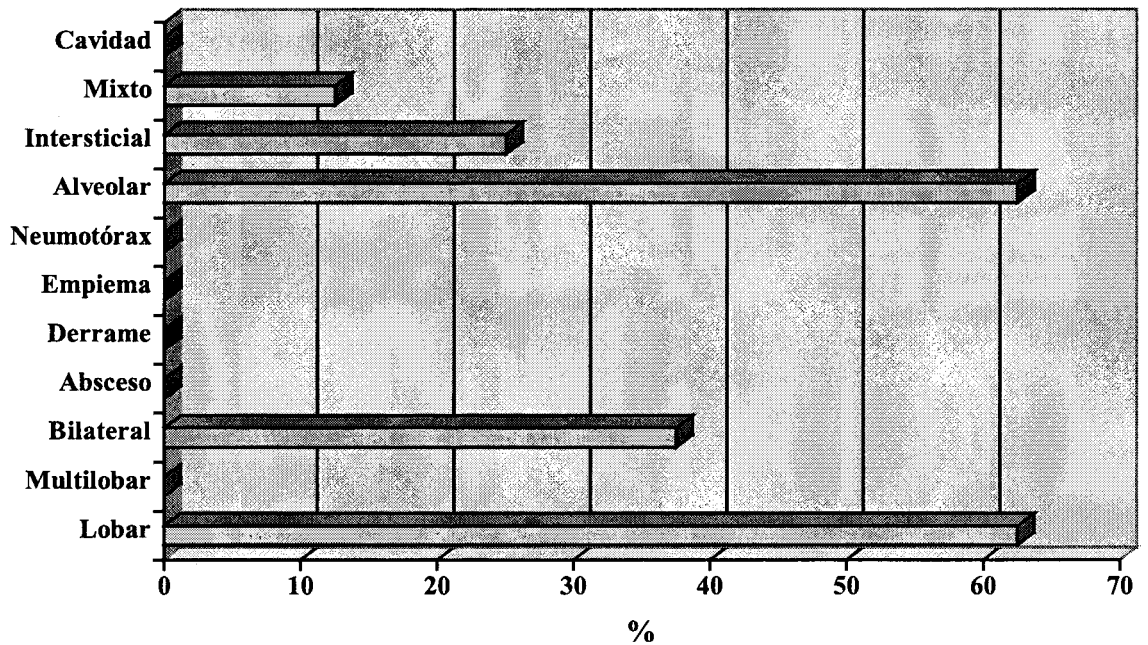


Gráfico 13. Manifestaciones radiológicas de las neumonías por *Mycoplasma pneumoniae*



CARACTERÍSTICAS DE LAS NEUMONÍAS POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*, *RHODOCOCCUS EQUI* Y *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

1. Características de las neumonías por *Haemophilus influenzae*.

De los 26 casos, 19 pacientes con neumonía por *H. influenzae* eran varones y 7 mujeres. La edad media fue de $32,9 \pm 3,7$ años. No se observaron diferencias estacionales en cuanto a la incidencia. Todos los pacientes vivían en domicilios particulares, excepto tres que lo hacían en comunidades de afectados. Cuatro pacientes (15,4%) eran usuarios de drogas por vía parenteral, 9 (34,6%) inhalaban drogas ilegales, 21 (80,7%) consumían tabaco y 2 (7,7%) eran alcohólicos. Nueve pacientes (34,6%) habían sido vacunados frente a *S. pneumoniae* previamente y ninguno lo había sido frente a *H. influenzae*. Dieciséis pacientes (61,5%) realizaban profilaxis frente a *P. carinii*, trece de los cuales lo hacían con cotrimoxazol (50%).

En relación a la infección por el VIH, el principal factor de riesgo para la adquisición de la misma fue el uso de drogas por vía parenteral (21 pacientes, 80,7%). En los restantes cinco pacientes (19,2%) el factor de riesgo fueron las relaciones sexuales. La mayoría de los pacientes se encontraban en un estadio avanzado de su infección por el VIH, con un diagnóstico previo de sida en 25 enfermos (96,1%) y una mediana de linfocitos CD4+ de 39/ μ l. Diecinueve pacientes (73,1%) presentaban un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 100/ μ l. Doce pacientes (46,1%) recibían tratamiento antirretroviral en el mes previo al diagnóstico de la neumonía por *H. influenzae*.

Los principales síntomas fueron fiebre (N=26, 100%), tos (N=25, 96,2%), expectoración purulenta (N=15, 57,7%), disnea (N=14, 53,8%) y dolor torácico (N=10, 38,5%). El 7,7% (N=2) de los pacientes refería expectoración hemoptoica. La mediana

de la duración de los síntomas previa al ingreso fue de 6 días (rango, 1-30 días). Dos pacientes (7,7%) presentaron hipotensión pero ninguno presentó shock séptico. La presión parcial de oxígeno fue $70,1 \pm 15,1$ mm Hg, presentando 4 enfermos (15,3%) unos niveles de PO_2 inferior a 60 mm Hg y un cociente PO_2/FiO_2 inferior a 250 mm Hg. Tanto la leucocitosis ($>10.000/\mu l$) como la neutropenia fueron infrecuentes, ocurriendo en 4 pacientes (15,3%) respectivamente. Ningún paciente presentó menos de 100 polimorfonucleares/ μl .

Las neumonías por *H. influenzae* fueron polimicrobianas en 2 casos (7,7%), en un paciente se aisló *P. carinii* en esputo y *H. influenzae* en sangre y en otro *H. influenzae* se aisló en el material obtenido mediante una punción aspirado pulmonar y *P. carinii* mediante cepillo telescópico ocluido.

En 10 pacientes (38,4%) se diagnosticó al menos un evento oportunista, estos fueron: enfermedad por citomegalovirus en 3 pacientes (11,5%), lesiones cerebrales focales en dos (7,7%), candidiasis orofaríngea en dos (7,7%), candidiasis esofágica en dos (7,7%) y en un caso (3,3%) respectivamente: leishmaniasis visceral, gastroenteritis por *Salmonella* spp. y herpes zoster.

Trece pacientes (50%) presentaron infiltrados radiológicos alveolares, doce (46,1%) un patrón intersticial o mixto y uno (3,8%) un patrón nodular (tabla 26). Todos los pacientes con infiltrados lobares tenían un patrón alveolar. Quince pacientes (57,7%) tuvieron una afectación bilateral, once de los cuales presentaron un infiltrado alveolar o mixto. Las características radiológicas de las neumonías por *Haemophilus influenzae* se reflejan en la tabla 26.

TABLA 26. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DE LAS NEUMONÍAS POR *H. INFLUENZAE*.

Hallazgo radiológico		N (%)
Patrón:	Alveolar	13 (50%)
	Intersticial	9 (34.6%)
	Alveolo-intersticial	3 (11.5%)
	Nodular	1 (3.8%)
Extensión:	Lobar	9 (34.6%)
	Multilobar	2 (7.7%)
	Bilateral	15 (57.7%)
Otros:	Derrame pleural	1 (3.8%)
	Cavitación	0
	Neumotórax	1 (3.8%)

Diecinueve enfermos tuvieron una forma aguda de presentación clínica (duración inferior a siete días) y siete tuvieron una forma subaguda. Cuando comparamos estas dos formas de presentación (tabla 27), los pacientes con una clínica subaguda tenían una infección por el VIH más avanzada, mostrada por un menor recuento de linfocitos CD4+ ($P=0,04$) y un mayor número de enfermedades concomitantes al diagnóstico de la neumonía (OR 22,5, IC95% 1,6-619,5, $P=0,002$). Estos pacientes también presentaban con mayor frecuencia un patrón radiológico intersticial (OR 9,38, IC95% 1,02-115,45, $P=0,02$) y una mayor estancia hospitalaria ($P<0,007$).

TABLA 27. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS NEUMONIAS POR *H. INFLUENZAE* SEGÚN LA FORMA CLÍNICA DE PRESENTACIÓN.

	Agudo (N=19)	Subagudo (N=7)	P
Uso drogas vía parenteral (N, %)	2 (10.5)	2 (28.5)	NS
Consumo de tabaco (N, %)	16 (84,2)	5 (45,5)	NS
Estadio C ⁹⁹ (N, %)	12 (63.1)	7 (100)	NS
CD4+/ μ l (mediana)	49	5	0.04
Fiebre ($^{\circ}$ C, x \pm DE)	38.1 \pm 0.4	38.6 \pm 0.5	NS
Tos (N, %)	18 (94.7)	7 (100%)	NS
Espujo purulento (N, %)	11 (57.8)	4 (57.1)	NS
Dolor torácico (N, %)	9 (47.3)	1 (14.3)	NS
Disnea (N, %)	9 (47.3)	5 (71.4)	NS
PO ₂ (mmHg, x \pm DE)	72.9 \pm 13.3	68.8 \pm 12.7	NS
Infecciones concomitantes (N, %)	4 (21)	6 (85.7)	0.01
Polimicrobiana (N, %)	1 (5.2)	1 (14.3)	NS
Leucocitos/ μ l (mediana)	3.890	4.400	NS
Afectación bilateral (N, %)	10 (52.6)	6 (85.7)	NS
Patrón intersticial (N, %)	4 (21)	5 (71.4)	0.02
Derrame pleural (N, %)	0 (0)	1 (14.3)	NS
Progresión radiológica (N, %)	1 (5.2)	2 (28.5)	NS
Bacteriemia (N, %)	4 (21)	1 (14.3)	NS
Estancia hospitalaria (días, x \pm DE)	10.1 \pm 5	17.7 \pm 5.7	0.007
Días de fiebre (x \pm DE)	3.3 \pm 4.5	5.1 \pm 3	NS
Mortalidad (N, %)	2 (10.5)	1 (14.3)	NS

Al comparar los dos tipos de presentación, bilateral o unilateral, se observa que los pacientes con infiltrados bilaterales presentaban más enfermedades concomitantes al diagnóstico de la neumonía por *H. influenzae* ($P>0,001$). Por otra parte los pacientes con infiltrados unilaterales eran con mayor frecuencia fumadores ($P=0,004$), y aquejaban más frecuentemente dolor torácico de características pleuríticas (OR 17,3, IC95% 1,7-240,9 $P=0,007$). No se observaron otras diferencias en cuanto al resto de características demográficas, profilaxis frente a *P. carinii*, duración de la clínica previa al ingreso, tipo de presentación clínica o evolución de la neumonía (tabla 28).

En 25 pacientes (96,1%) se prescribió un tratamiento antimicrobiano empírico apropiado. En 22 casos (84,6%) el tratamiento se realizó con una cefalosporina de 2ª o de 3ª generación, en dos casos (7,7%) con amoxicilina-ácido clavulánico y en un caso (3,3%) con imipenem. El tratamiento se mantuvo una media de 10 días.

Tres pacientes (11,5%) mostraron una progresión radiológica a las 48 horas del inicio del tratamiento antimicrobiano. La fiebre se mantuvo una mediana de 2 días (rango 1 a 21 días). La estancia hospitalaria media de los pacientes con esta neumonía fue de 10 días (rango 4 a 25 días). Veintidós pacientes (84,6%) curaron y cuatro (15,4%) fallecieron a lo largo de la estancia hospitalaria. Tres muertes (11,5%) fueron atribuidas a la neumonía, ocurriendo a los 10, 13 y 21 días de ingreso hospitalario. La otra muerte fue debida a una lesión cerebral focal y ocurrió en el día 21 de ingreso.

TABLA 28. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS SEGÚN EL TIPO DE PRESENTACIÓN RADIOLÓGICA DE LAS NEUMONÍAS POR *H. INFLUENZAE*.

	Unilateral (N=11)	Bilateral (N=15)	P
Uso de drogas vía parenteral (N, %)	1 (9)	3 (20)	NS
Uso de drogas vía inhalada (N, %)	5 (45.4)	4 (26.6)	NS
Tabaco (N, %)	11 (100)	10 (66.6)	0.04
Estadio C de los CDC ⁹⁹ (N, %)	6 (54.5)	13 (86.6)	NS
CD4+/ μ l (mediana)	85	29	NS
Forma clínica aguda (N, %)	10 (90.9)	6 (40)	NS
Fiebre ($^{\circ}$ C, $x \pm DE$)	38.8 \pm 0.6	38.2 \pm 0.6	NS
Tos (N, %)	10 (90.9)	15 (100)	NS
Expectoración purulenta (N, %)	5 (45.4)	10 (66.6)	NS
Dolor torácico (N, %)	8 (72.7)	2 (13.3)	0.007
Disnea (N, %)	4 (36.3)	10 (66.6)	NS
PO ₂ (mmHg, $x \pm DE$)	73.1 \pm 10.7	71.1 \pm 14.1	NS
Enfermedades concomitantes (N, %)	0 (0)	10 (66.6)	0.002
Etiología polimicrobiana (N, %)	0 (0)	2 (13.3)	NS
Leucocitos/ μ l (mediana)	4,400	4,300	NS
Progresión radiológica (N, %)	0 (0)	3 (20)	NS
Bacteriemia (N, %)	1 (9)	4 (26.6)	NS
Días de estancia ($x \pm DE$)	10.1 \pm 4.6	13.4 \pm 6.6	NS
Días de fiebre ($x \pm DE$)	2.4 \pm 1.8	4.8 \pm 5.1	NS
Mortalidad (N, %)	1 (9)	2 (13.3)	NS

2. Características de las neumonías por *Rhodococcus equi*.

Doce pacientes presentaron una neumonías por *R. equi*, de los cuales 10 eran varones y 2 mujeres. La edad media de los pacientes fue de $32 \pm 3,6$ años. Un paciente provenía de prisión, viviendo el resto en domicilios particulares. Seis pacientes (50%) eran fumadores de tabaco, tres (25%) inhalaban drogas ilegales, dos (16,6%) eran consumidores excesivos de alcohol y uno era usuario activo de drogas por vía parenteral (8,3%). Nueve pacientes (75%) realizaban profilaxis frente a *P. carinii*, ocho de ellos con cotrimoxazol. Un paciente había sido vacunado previamente frente a *S. pneumoniae*.

El factor de riesgo para la infección por el VIH fue el uso de drogas por vía parenteral en todos los enfermos. Los pacientes que presentaron este tipo de neumonía estaban severamente inmunodeprimidos con una mediana de CD4+ de $15/\mu\text{l}$ (rango 1-139). Todos los pacientes habían sido diagnosticados previamente de sida. El 50% (N=6) realizaban tratamiento antirretroviral.

Al 50% de los pacientes se les habían diagnosticado en el año previo al actual episodio de neumonía una neumonía bacteriana.

Los principales síntomas que presentaron los enfermos fueron: tos en todos los casos, dolor de características pleuríticas en 11 casos (91,6%), fiebre en 11 (91,6%) y disnea en 5 (41,6%). La mediana de la duración de la clínica previa al ingreso fue de 9 días (rango 1 a 20 días). Diez pacientes referían aumento de la expectoración, siendo ésta purulenta en 4 casos (33,3%), mucosa en 4 (33,3%) y hemoptoica en los 2 restantes (16,6%). Ningún paciente presentó shock séptico aunque en 2 enfermos se objetivó hipotensión (16,6%). Ningún paciente presentó una afectación séptica extrapulmonar por *R. equi*.

Siete pacientes tuvieron leucopenia (58,3%). Ningún paciente presentó leucocitosis ni neutropenia. Tampoco se objetivó en ningún enfermo una presión parcial de oxígeno inferior a 60 mmHg, siendo la media de este variable de $87,2 \pm 14,3$ mm Hg.

En ocho enfermos se diagnosticó otro evento oportunista durante el ingreso hospitalario. Estos fueron: herpes mucocutáneo (1 caso), molluscum contagiosum (1 caso), criptosporidiasis (1 caso), candidiasis orofaríngea (2 casos), leishmaniasis visceral (1 caso), criptococosis (1 caso) y en un caso se diagnosticaron dos patologías, una candidiasis esofágica y una gastroenteritis por *Salmonella* spp.

Las manifestaciones radiológicas de las neumonías por *R. equi* están reflejadas en el gráfico 10. Diez enfermos (83,3%) tuvieron una afectación lobar y dos una afectación multilobar (16,6%). El tipo de patrón radiológico fue principalmente alveolar (66,6%). Merece la pena destacar la frecuencia con que se cavitaron estas neumonías, ocurriendo este hecho en 7 pacientes (58,3%), proporción significativamente superior a la que ocurrió en el resto de las neumonías (11,3%, OR 10,9, IC95% 2,9-42,4, $P < 0,001$). Tres pacientes (25%) presentaron una imagen radiológica de absceso pulmonar, este hallazgo se observó con mayor frecuencia en las neumonías por *R. equi* que en el resto de neumonías, (4,6%, $N=16$, OR 6,81, IC95% 1,31-31,6, $P=0,002$). Cuatro pacientes (33,3%) presentaron derrame pleural en la radiografía de tórax y un paciente neumotórax.

Las muestras en las que se aisló *R. equi* se detallan en la tabla 15. En los pacientes con neumonía por *R. equi* se objetivó bacteriemia en 8 casos (66,6%), siendo esta proporción significativamente superior a la observada en el resto de las neumonías bacterianas (19,5%, $N=67$, OR 7,46, IC95% 1,91-34,63, $P < 0,001$).

Un paciente tuvo una neumonía polimicrobiana (*R. equi* – *P. aeruginosa*- *C. albicans*). Los tres microorganismos se aislaron en una punción transtorácica con aguja fina.

En ocho pacientes se instauró un tratamiento empírico correcto. La duración media de la fiebre tras el inicio del tratamiento antibiótico fue de $10,3 \pm 10,2$ días.

La estancia media de los pacientes con neumonía por *R. equi* fue de $30,3 \pm 14,3$ días. Dos pacientes fallecieron a causa de esta neumonía durante el ingreso hospitalario (16,6%) y ningún paciente fue ingresado en unidades de cuidados intensivos.

3. Características de las neumonías por *Pseudomonas aeruginosa*.

Se incluyeron 34 pacientes con neumonía por *P. aeruginosa*, de los cuales 26 eran varones y 8 mujeres. La edad media de los pacientes fue de $32,5 \pm 9,8$ años. Treinta y un enfermos (91,1%) procedían de un domicilio particular y tres de prisión (8,9%).

Los hábitos tóxicos de los pacientes fueron: consumo de tabaco (22 casos, 64,7%), uso de drogas por vía parenteral (5 casos, 14,7%), uso de drogas ilegales por vía inhalatoria (12 casos, 35,3%) y alcohol (2 casos, 5,8%).

La mayoría de los pacientes tenían como factor de riesgo para la infección por el VIH el uso de drogas por vía parenteral (27 casos, 79,4%), presentando el resto de enfermos las relaciones sexuales de riesgo como posible modo de adquisición de esta infección (20,5%).

En cuanto a la situación de la infección por el VIH, los pacientes con neumonía por *P. aeruginosa* presentaban una mediana de CD4+ de 20 células/ μ l (rango, 1 a 422), presentando tan sólo 5 pacientes más de 100 CD4+/ μ l (14,7%). Treinta y tres enfermos (97,1%) habían sido diagnosticados previamente de sida. Diez enfermos (29,4%) realizaban tratamiento antirretroviral y 24 (70,5%) profilaxis frente a *P. carinii*. El 52,9% de los pacientes (N=18) habían presentado en el año previo al diagnóstico una neumonía bacteriana.

Veintisiete enfermos (79,4%) presentaron fiebre con una mediana de la duración de la fiebre misma de 7 días (rango de 1 a 18 días). Quince pacientes tuvieron una duración de la clínica inferior a 7 días. El resto de síntomas referidos por los enfermos fueron: tos en todos los casos (100%), expectoración purulenta en 25 (73,5%), expectoración mucosa en 6 (17,6%), expectoración hemoptoica en 2 (5,8%), disnea en 20 (58,8%) y dolor torácico de características pleuríticas en 13 (38,2%). Cinco pacientes (14,7%) presentaron shock séptico. La presencia de fiebre ocurrió con menor frecuencia que en el resto de las neumonías (OR 0,29, IC95% 0,09-0,93, $P= 0,02$). Este mismo fenómeno se observó en relación a la presencia de dolor torácico (OR 0,41, IC95% 0,18-0,93, $P=0,03$).

Un paciente tuvo otro diagnóstico diferente a la neumonía durante el ingreso. Este paciente presentó una retinitis por citomegalovirus.

La media de leucocitos/ μl fue de $6.554,07 \pm 6.641,3$. Dieciséis enfermos (47,1%) presentaron menos de 4.500 leucocitos/ μl y cinco (14,7%) leucocitosis. Cuatro enfermos (11,7%) tuvieron menos de 1.000 polimorfonucleares/ μl . El valor medio de la presión parcial de oxígeno fue de $75,1 \pm 20,2$ mm Hg.

Dieciocho neumonías (52,9%) estaban circunscritas a un lóbulo, 6 (17,6%) afectaban varios lóbulos y 10 (29,4%) eran bilaterales. El patrón radiológico observado fue alveolar en 22 enfermos (64,7%), intersticial en 3 (8,8%), alveolo-intersticial en 5 (14,7%) y nodular en 4 (11,7%). En las neumonías por *P. aeruginosa* se observaron con frecuencia formas radiológicas complicadas evidenciándose cavitación en 11 casos (32,2%), derrame pleural en 6 (17,6%), absceso pulmonar en 6 (17,6%), neumotórax en 2 (5,8%) y empiema en 1 (2,9%).

Seis neumonías (17,6%) fueron polimicrobianas. En un caso respectivamente se asoció a *P. aeruginosa* los siguientes microorganismos: *S. viridans*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, citomegalovirus y *P. carinii*. En una ocasión hubo un triple diagnóstico: *R. equi*, *P.*

aeruginosa y *C. albicans*. Las muestras clínicas donde fueron aislados estos microorganismos se detallan en la tabla 29.

TABLA 29. NEUMONÍAS POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*. MUESTRAS MICROBIOLÓGICAS DIAGNÓSTICAS EN LAS NEUMONÍAS POLIMICROBIANAS.

Etiología	Muestra microbiológica diagnóstica
<i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i>	Cepillo telescópico ocluido, hemocultivo
<i>P. aeruginosa</i> + citomegalovirus	Broncoaspirado, biopsia transbronquial
<i>P. aeruginosa</i> + <i>S. viridans</i>	Punción transtorácica
<i>P. aeruginosa</i> + <i>R. equi</i> + <i>C. albicans</i>	Punción transtorácica
<i>P. aeruginosa</i> + <i>S. pneumoniae</i>	Hemocultivo
<i>P. aeruginosa</i> + <i>P. carinii</i>	Lavado broncoalveolar

El tratamiento antimicrobiano instaurado fue considerado apropiado en 18 pacientes (52,9%), inapropiado en 13 (38,2%) y en tres (8,8%) no se pudo mantener durante más de 24 horas pues los pacientes fallecieron en el primer día de ingreso.

De los 31 pacientes a los que pudo realizarse una radiografía a las 48 horas de tratamiento, en nueve (29,1%) había progresado el infiltrado y en 22 (70,9%) no.

Siete pacientes con neumonía por *P. aeruginosa* fallecieron (20,8%). De ellos, tres tenían un tratamiento empírico apropiado (fallecieron a los 2, 19 y 57 días) y cuatro un tratamiento inapropiado (tres pacientes fallecieron en las primeras 24 horas de ingreso y uno a los 15 días).

Todos los pacientes que fallecieron en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario presentaron shock séptico y disnea. La duración mediana de la fiebre en estos enfermos

con mortalidad precoz fue de 3 días (rango 1-7 días). Todos estos pacientes habían recibido un tratamiento antimicrobiano inapropiado.

TRATAMIENTO

Se instauró tratamiento antimicrobiano empírico en los 355 pacientes con neumonía bacteriana, aunque en 10 pacientes no pudo mantenerse más de 24 horas pues fallecieron en el primer día de ingreso. En la tabla 30 se muestran los antimicrobianos utilizados como tratamiento inicial empírico de los pacientes con neumonía bacteriana.

TABLA 30. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO INICIAL.

Antimicrobiano	N (%)	Antimicrobiano	N (%)
Ceftriaxona	199 (56,5%)	Ofloxacino	6 (1,7%)
Cefotaxima	42 (11,8%)	Vancomicina	6 (1,7%)
Eritromicina	32 (9%)	Cefepima	6 (1,7%)
Cotrimoxazol	29 (8,4%)	Piperacilina/Taz.	4 (1,1%)
Cefuroxima	17 (4,7%)	Gentamicina	4 (1,1%)
Clindamicina	16 (4,5%)	Ciprofloxacino.	3 (0,8%)
Claritromicina	14 (3,9%)	Tuberculostáticos*	3 (0,8%)
Amoxicilina/ac. clavulánico	11 (3,1%)	Metronidazol	2 (0,5%)
Ceftazidima	11 (3,1%)	Ampicilina	1 (0,3%)
Imipenem	9 (2,5%)	Anfotericina	1 (0,3%)
Cloxacilina	10 (2,9%)	Penicilina	1 (0,3%)
Tobramicina	8 (2,2%)	Cefonicid	1 (0,3%)

* Isoniacida/Rifampicina/Pirazinamida.

El tratamiento empírico fue considerado apropiado en 147 casos y no apropiado en 38 casos. En 160 pacientes no pudo determinarse si era o no apropiado pues no se llegó a un diagnóstico etiológico. En los 190 pacientes con diagnóstico etiológico el tratamiento antimicrobiano empírico fue considerado apropiado en 147 casos (77,3%), inapropiado en 38 (20%) y de duración inferior a 24 horas en 5 casos (2,6%).

El antibiótico más frecuentemente utilizado como tratamiento empírico inicial de las neumonías bacterianas fue ceftriaxona, administrado en 199 casos (56,5%), seguido por cefotaxima empleado en 42 pacientes (11,8%) y eritromicina en 32 casos (9%).

La duración media del tratamiento fue de $12,9 \pm 11,85$ días, con una mediana 11 días y un rango de 3 a 90 días. Los pacientes que tuvieron una duración de tratamiento superior a 30 días fueron aquellos que presentaron una neumonía por *R. equi*.

EVOLUCIÓN DE LAS NEUMONÍAS

1. Evolución clínico-radiológica de las neumonías bacterianas.

La duración media de la fiebre tras el inicio del tratamiento de los pacientes con neumonía bacteriana de adquisición comunitaria fue de $4,08 \pm 4,71$ días. El 50% de los pacientes tenían una duración de los síntomas inferior o igual a dos días. El rango de duración de la fiebre fue de 1 a 32 días.

En 10 pacientes no se pudo realizar una radiografía a las 48 horas del inicio de tratamiento antimicrobiano, pues fallecieron antes.

Cincuenta y cuatro pacientes (15,2%) mostraron una progresión radiológica a las 48 horas del inicio del tratamiento antimicrobiano. En los 37 enfermos en que se conoció el agente etiológico, el tratamiento antimicrobiano empírico fue considerado apropiado en 24 (64,8%) e inapropiado en 13 (35,1%). De los 148 pacientes con

diagnóstico etiológico que no mostraron progresión radiológica recibieron tratamiento antimicrobiano apropiado 123 (83,1%) e inapropiado 25 (16,8%). El tratamiento antimicrobiano inapropiado se asoció de forma significativa a la progresión radiológica (OR 2,67, IC95% 1,1-6,37, $P=0,001$).

En la tabla 31 se muestran las etiologías de las neumonías que mostraron una progresión radiológica a las 48 horas de tratamiento antimicrobiano, el número de pacientes con tratamiento antimicrobiano inapropiado y el tipo de tratamiento recibido.

TABLA 31. PROGRESIÓN RADIOLÓGICA A LAS 48 HORAS DE TRATAMIENTO. ETIOLOGÍA Y TIPO DE TRATAMIENTO REALIZADO.

Etiología	N (%)	Tratamiento inapropiado	Tratamiento inapropiado
		N (%)	Fármaco (N)
<i>S. pneumoniae</i>	9 (12,1%)	3 (33,3%)	Cotrimoxazol (2) Tuberculostáticos (1)
<i>P. aeruginosa</i> *	9 (26,4%)	4 (44,4%)	Ceftriaxona (2) Cefotaxima + cotrimoxazol (2)
<i>S. aureus</i>	7 (58,3%)	3 (42,8%)	Ceftriaxona (3)
<i>R. equi</i> *	6 (50%)	2 (33,3%)	Ceftriaxona (1)/Cefotaxima (1)
<i>H. influenzae</i>	3 (11,5%)	0 (0%)	
<i>Salmonella</i> spp.	1 (50%)	1 (100%)	Cotrimoxazol (1)
<i>E. aerogenes</i>	1 (100%)	0 (0%)	
<i>S. pyogenes</i>	1 (100%)	0 (0%)	
<i>S. viridans</i>	1 (100%)	0 (0%)	
Desconocida	17 (10%)	No aplicable	

* Un caso de neumonía por *R. equi* y *P. aeruginosa*.

Un motivo de estudio ha sido determinar las variables que estando disponibles en la primera visita del enfermo pueden predecir la progresión radiológica. Según este análisis se asociaron en el análisis univariado a la progresión radiológica: un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 100 células/ μ l, el uso de drogas por vía parenteral, duración de la fiebre previa al ingreso superior a 7 días y la presencia de disnea, hipotensión arterial, afectación radiológica multilobar, cavitación o derrame pleural.

En la tabla 32 se muestran la frecuencia de cada uno de estos factores así como la odds ratio, el intervalo de confianza del 95% y el valor de *P*.

TABLA 32. FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN RADIOLÓGICA DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS. ANÁLISIS UNIVARIADO.

	N/Total* (%)	OR	IC95%	<i>P</i>
Uso de drogas vía parenteral	16/68 (23,5%)	1,75	1,06-2,99	0,03
CD4+<100/ μ l	41/228 (17,9%)	2	1,02-4,16	0,03
Fiebre > 7 días	21/77 (17,9%)	2,95	1,49-5,64	0,001
Hipotensión	12/41 (29,2%)	2,68	1,19-5,99	0,03
Disnea	34/171 (19,8%)	2,04	1,08-3,86	0,01
Derrame pleural	19/47 (40,4%)	5,94	2,54-11,03	<0,001
Cavitación	20/46 (43,5%)	6,22	2,98-13,02	<0,001
Afectación multilobar	28/127 (22%)	2,2	1,18-4,11	0,01

* N, casos con progresión radiológica. Total de casos con la variable analizada.

No se observó asociación significativa con el resto de factores analizados: edad, sexo, estadio C de la infección por el VIH, uso de tratamiento antirretroviral, profilaxis para *P. carinii*, uso de drogas por vía inhalatoria, tabaco, alcohol, el antecedente de

neumonía bacteriana en el año previo al diagnóstico, hipoxemia, la presencia de tos, expectoración hemoptoica, expectoración purulenta, temperatura al ingreso superior o igual a 40°C, neutropenia, leucocitosis, leucopenia y tipo de patrón radiológico.

Con los factores asociados a la progresión radiológica en el análisis univariado se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística múltiple. Los factores seleccionados mediante este modelo como relacionados de forma independiente con la progresión radiológica fueron: la presencia de derrame pleural, la afectación radiológica multilobar y la evidencia de cavitación.

En la tabla 33 se muestra la odds ratio, el intervalo de confianza y el valor de *P* de estas variables.

TABLA 33. FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN RADIOLÓGICA DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS. ANÁLISIS MULTIVARIADO.

	OR	IC 95%	<i>P</i>
Derrame pleural	4,39	2,09-9,18	<0,001
Afectación multilobar	2,49	1,31-4,74	0,005
Cavitación	5,28	2,54-11	<0,001

2. Estancia hospitalaria.

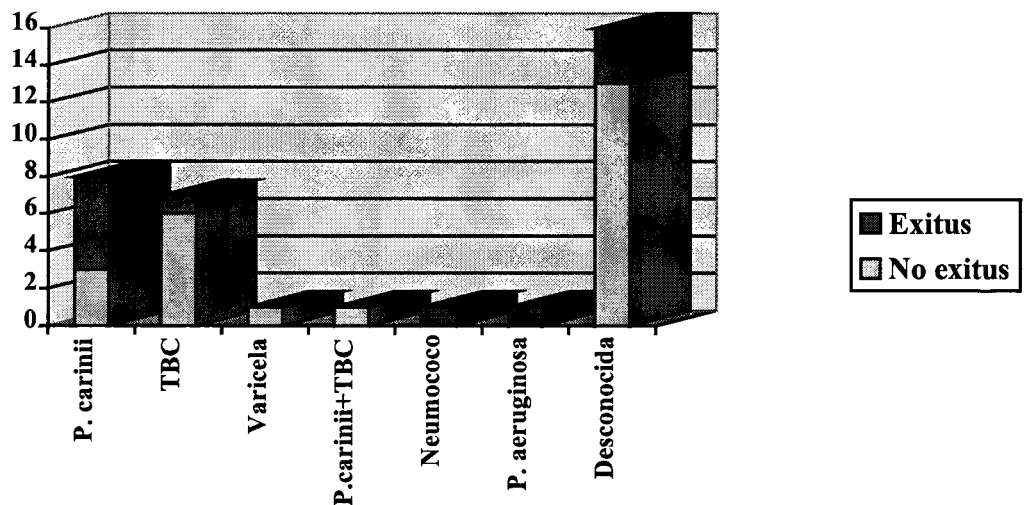
La estancia media hospitalaria fue de 16,9±13,7días. Los pacientes con neumonía no bacteriana tuvieron una estancia más prolongada que los que tenían una etiología bacteriana (19,5±14,4 días vs. 14,02±12,2 días, *P*<0,001).

3. Ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos.

Treinta y cuatro pacientes ingresaron en Unidades de Cuidados Intensivos, de los cuales 16 presentaban una infección pulmonar bacteriana, 18 una infección pulmonar no bacteriana y dos una neumonía no clasificable. La mortalidad de aquellos pacientes que requirieron ingresar en estas unidades fue del 30,5%, siendo del 18,7% en los casos de neumonías bacterianas y del 38,8% en las no bacterianas.

Diferenciando por etiologías, ingresaron 8 pacientes con neumonía por *P. carinii* falleciendo 5 (62,5%), siete pacientes con tuberculosis de los que falleció 1 (14,2%), un enfermo con una neumonía por *P. carinii* y *M. tuberculosis* y otro por neumonía por varicela ninguno de los cuales fallecieron, un paciente con neumonía neumocócica y otro con neumonía por *P. aeruginosa*, falleciendo ambos, y dieciséis casos sin diagnóstico microbiológico de los que fallecieron 3 (18,7%) (Gráfico 14).

Gráfico 14. Etiología y mortalidad de las neumonías con ingreso en U.C.I.



4. Mortalidad.

La mortalidad atribuida a la neumonía de adquisición comunitaria fue del 12,5% (N=95).

Cincuenta y ocho pacientes con neumonías no bacterianas (14,6%) y 33 con neumonías bacterianas (9,2%) fallecieron. La mortalidad fue superior en las neumonías no bacterianas que en los casos de neumonías bacteriana (OR 1,66, IC 95% 1,03- 2,64, $P=0,02$).

Once pacientes con neumonía no bacteriana (2,7%) y 13 con neumonía bacteriana (3,6%) fallecieron por causas no relacionadas con la infección pulmonar.

Los pacientes con neumonía bacteriana fallecían en una mediana de 5 días (rango de 1 a 57 días) mientras que los pacientes con neumonía no bacteriana fallecían más tarde, en una mediana de 15,5 días (rango de 1 a 72 días, $P<0,001$). De los treinta y tres pacientes con neumonía bacteriana que fallecieron, 11 (33,3%) lo hicieron en los primeros dos días de ingreso hospitalario, nueve (27,2%) entre los días 3 y 9, y 13 (34,3%) a partir del décimo día.

La mortalidad por etiologías de los pacientes con neumonía no bacteriana se detalla en la tabla 34. Los pacientes con tuberculosis tuvieron una menor probabilidad de fallecer que el resto de pacientes con neumonía no bacteriana (OR 0,43, IC95% 0,23- 0,80, $P=0,003$). Por el contrario aquellos con neumonía por *M. bovis* tuvieron una mortalidad más elevada (OR indefinido, $P=0,02$).

La mortalidad según la etiología de las neumonías bacterianas se analiza en el siguiente apartado.

TABLA 34. MORTALIDAD SEGÚN ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NO BACTERIANAS.

Etiología	Exitus/Total (N)	Mortalidad (%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	21/214	9,8
<i>Pneumocystis carinii</i>	26/163	15,9
<i>Mycobacterium avium intracelulare</i>	0/6	0
<i>Mycobacterium kansasii</i>	1/5	20
<i>Mycobacterium bovis</i>	2/2	100
Varicela	0/3	0
<i>Candida albicans</i>	0/2	0
<i>Cryptococcus neoformans</i>	½	50
<i>Toxoplasma gondii</i>	1/1	100
Citomegalovirus	2/2	100
<i>Cryptosporidium</i> spp.	1/1	100
Polimicrobiana*	2/16	12,5
Desconocida	5/13	38,4
Total	58/398	14,5

* Un episodio de neumonía por *P. carinii* y *M. tuberculosis* y un episodio de neumonía por *P. carinii* y *T. gondii*.

5. Factores asociados a la mortalidad de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH. Análisis univariado.

a) Características basales de los enfermos.

No hubo diferencias entre los pacientes que fallecieron y los que no lo hicieron en relación a la edad (33,5±4 años vs. 32,5±5,1 años) ni al sexo.

No se asociaron a la mortalidad ninguno de los hábitos tóxicos analizados. Los pacientes que inhalaban drogas ilegales por vía inhalatoria fallecían con una frecuencia dos veces inferior a aquellos que no lo hacían, 6% (N=10) vs. 12,1% (N=23) aunque esta diferencia no fue significativa.

Los pacientes que procedían de comunidades de afectados tenían una mayor mortalidad que aquellos que tenían otro tipo de domicilio habitual, (28,5%, N=4 vs. 8,5%, N=29, OR 4,3, IC95% 1,06-16,20, $P=0.03$).

En relación a la infección por el VIH, se relacionaron con la mortalidad un menor recuento de linfocitos CD4+. Los pacientes que fallecieron tenían una media de $55,1 \pm 73,4$ CD4+/ μ l respecto a aquellos que no fallecían cuya media de linfocitos CD4+ fue de $138,1 \pm 208,9$ / μ l ($P=0,004$).

Tan sólo tres pacientes con más de 100 CD4+/ μ l murieron (2,3%), mientras que la mortalidad de aquellos con menos de 100 CD4+/ μ l fue del 13,1% (N=30). Este hecho se asoció de forma significativa a la mortalidad (OR 6,31, IC95% 1,89-32,9, $P < 0,001$).

El diagnóstico previo al actual episodio de neumonía de un estadio C de la infección por el VIH también se asoció a la mortalidad. Y así, mientras los pacientes que se encontraban en este estadio fallecían en un 12% (N=28), los que se encontraban en otros estadio clínicos lo hacían en un 3,2% (N=5, OR 4,05, IC95% 1,36-16,23, $P < 0,001$).

Ni el uso previo de tratamiento antirretroviral ni la realización de profilaxis frente a *P. carinii* se relacionaron con la mortalidad. Tampoco se relacionó con el pronóstico la vacunación previa frente a neumococo (tabla 35).

TABLA 35. CARACTERÍSTICAS BASALES Y MORTALIDAD .

Variable	Mortalidad si presente	Mortalidad si ausente	<i>P</i>
Sexo (hombre, %)	27 (10)	6 (7)	
Hábitos tóxicos (N, %)			
Tabaco	26 (8,9)	7 (10,7)	
UDVI	10 (6)	23 (12,1)	
UDVP	8 (11,7)	25 (8,7)	
Alcohol	4 (12,1)	29 (9)	
Vivienda (N, %)			
Particular	29 (8,8)	4 (15,3)	
Comunidad afectados	4 (28,5)	29 (8,5)	0,03
Prisión	0 (0)	33 (9,6)	
Riesgo VIH (N, %)			
UDVP	26 (8,9)	7 (4,2)	
R. homosexuales	0 (0)	33 (9,5)	
Hemoderivados	2 (33,3)	29 (8,3)	
R. heterosexuales	3 (8,1)	30 (9,4)	
UDVP + R. heterosexuales	2 (18,1)	31 (9)	
Estadio C ⁹⁹ (N, %)	28 (12)	5 (4)	<0,001
CD4+<100/μl	30 (13,2)	3 (2,3)	<0,001
Tto. antirretroviral (N, %)	10(7,5)	23 (10,3)	
Profilaxis <i>P. carinii</i> (N, %)	22 (11,3)	11 (6,8)	
Vacuna neumocócica (N, %)	2 (3,3)	31 (10,4)	

UDVP, uso de drogas por vía parenteral. UDVI, uso de drogas por vía inhalatoria

b) Etiología.

Cuando se analiza la relación entre los distintos agentes etiológicos y la mortalidad se observa que ninguno de ellos se asocia a un peor pronóstico. Sin embargo, merece la pena destacarse la elevada mortalidad de las neumonías por determinados microorganismos como *P. aeruginosa*, que ocasiona una mortalidad del 20,6% de los pacientes que la presentaron, *S. aureus* cuya neumonía tenía una mortalidad del 18,2% y de los bacilos gramnegativos que tuvieron una mortalidad del 18,7%.

Las neumonías por *M. pneumoniae* tuvieron un buen pronóstico, no falleciendo ningún de los pacientes que la presentaron, aunque esta tendencia no fue significativa.

Los pacientes en los que se llegó a un diagnóstico etiológico tuvieron una mortalidad más elevada que aquellos en los que éste no se consiguió (12,6% vs.5,4%, OR 2,52, IC95% 1,07-6,05, $P=0,02$)

En los pacientes con neumonía neumocócica no se objetivó relación entre el grado de sensibilidad frente a penicilina y la mortalidad (tabla 36).

TABLA 36. NEUMONÍAS NEUMOCÓCICAS. SUSCEPTIBILIDAD A PENICILINA Y MORTALIDAD.

Susceptibilidad a penicilina	Total episodios	Exitus	Mortalidad
	(%)	(N)	(%)
Sensible (CMI<0,1 mg/l)	38 (51,3%)	5	13,1%
Intermedia (CMI 0,1-1 mg/l)	21 (28,3%)	1	4,7%
Resistente (CMI>1 mg/l)	15 (20,2%)	2	13,3%
Total	74	8	10,8%

La relación entre la mortalidad y los distintos agentes etiológicos queda reflejada en la tabla 37.

TABLA 37. MORTALIDAD SEGÚN ETIOLOGÍAS DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS.

Microorganismo	Exitus/Total	Mortalidad (%) *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> #	8/74	10,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> #	7/34	20,6
<i>Haemophilus influenzae</i>	3/26	11,5
<i>Rhodococcus equi</i>	1/12	8,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/11	18,2
<i>Streptococcus viridans</i>	1/8	12,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/8	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0/5	0
<i>Escherichia coli</i>	0/4	0
<i>Coxiella burnetii</i>	0/3	0
<i>Nocardia asteroides</i>	0/2	0
<i>Legionella pneumophila</i>	0/1	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1/1	100
<i>Salmonella</i> spp.	½	50
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1/1	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0/1	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0/1	0
Bacilos gramnegativos	9/48	18,7
Total	33/350	9,2

* No diferencias significativas. # Un paciente falleció por una neumonía polimicrobianas causada por *P. aeruginosa* y por *S. pneumoniae*.

c) Características clínicas.

No hubo relación entre la presencia de fiebre o la duración de la misma previa al ingreso y la mortalidad. Ningún paciente presentó una temperatura inferior a 35°C. La temperatura superior a 40°C no se asoció a la mortalidad.

Tampoco se relacionaron con la mortalidad la presencia de tos, dolor torácico ni el tipo de expectoración. La sensación de disnea se asoció de forma significativa con la mortalidad, falleciendo 24 pacientes (14%) de los que la referían y 9 (4,8%) de los que no lo hacían (OR 3,17, IC95% 1,36-7,62, $P=0,003$).

Aquellos pacientes que presentaron hipotensión arterial tuvieron una mayor probabilidad de morir que los que no la presentaban. Catorce pacientes (34,1%) con hipotensión y 19 pacientes (6%) sin hipotensión fallecieron (OR 8,05, IC95% 3,38-29,16, $P<0,001$). También el shock séptico se asoció de forma significativa a la mortalidad, falleciendo doce pacientes (63,1%) que lo presentaban respecto a 21 (6,2%) de los que no lo hacían (OR 25,7, IC95% 8,3-82,71, $P<0,001$).

No se asociaron a la mortalidad ni la presencia de otros diagnósticos diferentes al de neumonía bacteriana durante el ingreso hospitalario ni la evidencia de afectación séptica extrapulmonar.

La relación entre las distintas características clínicas y la mortalidad se expone en la tabla 38.

TABLA 38. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS Y MORTALIDAD.

Variable	Mortalidad si presente	Mortalidad si ausente	P
	N (%)	N (%)	
Fiebre	30 (9,2)	3 (10)	NS
Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$	4 (18,1)	29 (8,7)	NS
Expectoración mucosa	2 (3,2)	31 (10,5)	NS
Expectoración purulenta	21 (9,9)	12 (8,3)	NS
Expectoración hemoptoica	3 (13,3)	30 (9)	NS
Disnea	24 (14)	9 (4,8)	0,003
Tos	31 (8,9)	2 (10)	NS
Hipotensión	14 (34,1)	19 (6)	<0,001
Shock	12 (63,1)	21 (6,2)	<0,001
Otros eventos	10 (7,8)	23 (10,1)	NS
Afectación extrapulmonar	1 (11,1)	32 (9,2)	NS

NS, no significativo

d) Hallazgos analíticos.

La insuficiencia respiratoria manifestada como una presión parcial de oxígeno inferior a 60 mm Hg se asoció de forma significativa a la mortalidad. Doce (15,6%) de los pacientes con una $\text{PO}_2 < 60$ mm Hg fallecían mientras cuando este valor era superior fallecieron 16 pacientes (6,9%) (OR 2,5, IC95% 1,05-5,94, $P=0,01$). Los pacientes que presentaban un cociente $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mm Hg fallecían con una frecuencia del 17,4% (N=8) y aquellos con un cociente superior o igual a 250 mm Hg lo hacían en el 7,6% (N=20, OR 2,57, IC95% 0,96-6,71, $P=0,03$).

Ni la presencia de leucocitosis ni la leucopenia se asociaron a la mortalidad. Cinco (20,8%) pacientes con neutropenia ($<1.000/\mu\text{l}$) fallecieron, mientras que sólo lo hicieron 28 casos (6,8%) sin neutropenia (OR 2,79, IC95% 0,84-8,71, $P=0,04$).

La relación entre los hallazgos analíticos y la mortalidad se detallan en la tabla 39.

TABLA 39. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS Y MORTALIDAD.

Variable	Mortalidad si presente	Mortalidad si ausente	P
	N (%)	N (%)	
Leucopenia ($<4.500/\mu\text{l}$)	16 (7,7)	17 (11,4)	NS
Leucocitosis ($>10.000/\mu\text{l}$)	4 (5,1)	29 (278)	NS
Neutropenia ($<1.000/\mu\text{l}$)	5 (20,8)	28 (8,4)	0,04
$\text{PO}_2 < 60$ mm Hg	12 (15,6)	16 (6,8)	0,02
$\text{PO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mm Hg	8 (17,4)	20 (7,6)	0,03

NS, no significativo.

e) Características radiológicas.

De las características radiológicas analizadas tan sólo se observó una diferencia con un valor de P de 0,05 en una variable, la presencia de derrame pleural, si bien este dato queda matizado por la inclusión de la unidad en el intervalo de confianza del 95%. La mortalidad de los pacientes con derrame pleural fue del 17% (N=8) respecto al 8,1% (N=25) de los que no lo presentaron (OR 2,32, IC95% 0,84-5,88, $P=0,05$).

No se evidenció relación con la mortalidad de la presencia de cavitación, afectación multilobar, empiema, absceso pulmonar o neumotórax (tabla 40).

TABLA 40. MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS Y MORTALIDAD.

	Mortalidad si presente	Mortalidad si ausente	<i>P</i>
	N (%)	N (%)	
Patrón alveolar	28 (10,7)	5 (5,2)	NS
Patrón intersticial o mixto	5 (6,1)	28 (10,2)	NS
Afectación multilobar	15 (11,8)	18 (7,8)	NS
Cavitación	6 (13)	27 (8,7)	NS
Derrame pleural	8 (17)	25 (8,1)	0,05
Empiema	3 (18,7)	30 (8,8)	NS
Absceso	4 (21)	29 (8,6)	NS
Neumotórax	2 (20)	31 (8,9)	NS

NS, no significativo

f) Estudios microbiológicos.

La presencia de bacteriemia se asoció a la mortalidad (OR 3,41, IC95% 1,48-7,87, $P=0,001$). Catorce de los 75 pacientes que la presentaron fallecieron respecto a 16 de los 254 pacientes que no la tuvieron.

Dentro de las neumonías neumocócicas, aquellas que cursaron con bacteriemia tuvieron una mortalidad superior que las que no lo hicieron, falleciendo 7 de los 16 pacientes que la presentaron (43,7% vs. 0%, OR indefinida, $P=0,01$). En todos los pacientes con neumonía neumocócica que fallecieron se objetivó bacteriemia, salvo en un caso en el que el paciente falleció sin realizarse hemocultivos.

Esta misma relación se observó en relación a las neumonías por *P. aeruginosa*. Cuatro de los siete pacientes con neumonía bacteriémica (57,1%) fallecieron comparado con tres de los 26 pacientes (11,5%) en los que se realizaron hemocultivos sin aislamiento microbiológico (OR 10,2, IC95% 1,03-103,3, $P=0,02$).

No se observó esta relación en resto de etiologías analizadas (*H. influenzae*, *R. equi*, *S. aureus* y *S. viridans*), como se muestra en la tabla 41.

TABLA 41. BACTERIEMIA Y MORTALIDAD SEGUN ETIOLOGÍAS

Etiología	Mortalidad si bacteriemia	Mortalidad si no bacteriemia	P
	N (%)	N (%)	
<i>S. pneumoniae</i>	7 (43,7)	0 (0)	0,01
<i>P. aeruginosa</i>	4 (57,1)	3 (11,5)	0,02
<i>H. influenzae</i>	0 (0)	3 (14,2)	NS
<i>R. equi</i>	1 (12,5)	0 (0)	NS
<i>S. aureus</i>	2 (28,5)	0 (0)	NS
<i>S. viridans</i>	0 (0)	1 (33,3)	NS

NS, no significativo.

g) Tratamiento realizado.

No se observó relación entre la adecuación del tratamiento antimicrobiano empírico a la etiología de la neumonía y la mortalidad. Dieciséis de los 147 pacientes con tratamiento antimicrobiano empírico apropiado (10,8%) y 3 de los 38 pacientes con tratamiento inapropiado (7,8%) fallecieron.

h) Evolución.

El ingreso en unidades de cuidados intensivos no se relacionó con la mortalidad.

La progresión radiológica a las 48 horas del inicio de tratamiento antimicrobiano se asoció de forma significativa con la mortalidad. Diecisiete pacientes (31,5%) en los que se evidenció este hecho fallecieron, mientras que tan solo murieron 8 (2,7%) de aquellos cuyo infiltrado radiológico no progresó (OR 16,3, IC95% 6,1-44,73, $P<0,001$).

En la tabla 42 se resumen los factores asociados a la mortalidad en el análisis univariado.

TABLA 42. FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS. ANÁLISIS UNIVARIADO.

Variable	Mortalidad (%)	OR (IC 95%)	P
Estadio C ⁹⁹	12,1	4,05 (1,36-16,23)	<0,001
CD4+<100/μl	13,1	6,31 (1,89-32,88)	<0,001
Comunidad de afectados	28,1	4,3 (1,06-16,2)	0,03
Hipotensión arterial	34,1	8,05 (3,38-29,16)	<0,001
Shock séptico	63,1	25,7 (8,30-82,71)	<0,001
Disnea	14	3,17 (1,36-7,62)	0,003
PO ₂ <60 mm Hg	15,6	2,5 (1,05-5,94)	0,01
PO ₂ FiO ₂ <250 mm Hg	17,4	2,57 (0,96-6,71)	0,03
Neutropenia	20,8	2,79 (0,84-8,71)	0,04
Derrame pleural	17	2,32 (0,89-5,88)	0,05
Bacteriemia	18,6	3,41 (1,48-7,87)	0,001
Diagnóstico etiológico	12,6	2,52 (1,07-6,05)	0,01
Progresión radiológica	31,5	16,3 (6,10-44,73)	<0,001

6. Factores asociados a la mortalidad de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH. Análisis multivariado.

Cuando las variables seleccionadas en el análisis univariado se introdujeron un análisis de regresión logística múltiples paso a paso, fueron seleccionadas como variables independientes el shock séptico (OR 28,6, CI95% 8,31-98,8, $P<0,001$), la progresión radiológica a las 48 horas del tratamiento (OR 10,9, IC95% 4,3-27,6) y un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 100/ μ l (OR 4,8 IC95% 1,93-12,32, ver tabla 43).

El shock séptico fue la variable que con mayor fuerza se asoció a la mortalidad, falleciendo el 63,1% de los pacientes que la presentaron. Cuando se analiza la mortalidad de los pacientes con shock séptico en relación al tratamiento recibido se observa que aquellos en los que este tratamiento fue inapropiado fallecieron en el 85,7% de los casos, mientras que en aquellos en que éste fue considerado apropiado fallecieron el 25% ($P=0,09$). Los pacientes con shock séptico fallecieron más precozmente que aquellos que no lo presentaron (1,5 días, rango 1-14días vs. 13 días, rango 1-21 días, $P<0,01$).

TABLA 43. FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS. ANÁLISIS MULTIVARIADO.

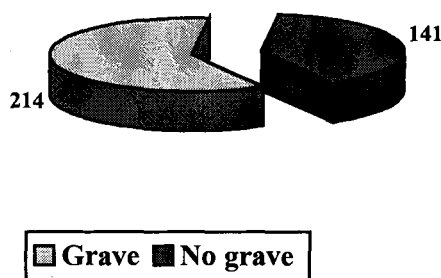
Variable	OR	IC 95%	P
Shock séptico	28,6	8,31-98,8	<0,001
Progresión radiológica	10,9	4,30-27,60	<0,001
CD4+<100 μ l	4,8	1,93-12,32	0,002

NEUMONÍAS BACTERIANAS COMUNITARIAS GRAVES

1. Etiología.

Doscientos catorce neumonías cumplieron los criterios de gravedad de la *American Thoracic Society* modificados (60,3%).

Gráfico 15. Neumonías bacterianas graves (N)



Al igual que en el global de las neumonías la etiología más frecuente de las neumonías bacterianas graves fue la neumocócica, seguida de las neumonías por *P. aeruginosa*. Aunque de forma no significativa, las neumonías por *S. aureus* y por *R. equi* se pusieron de manifiesto con frecuencia como una neumonía grave, 90,9% (N=10) y 83,3% (N=10) respectivamente (tabla 44).

Las neumonías por *M. pneumoniae* se asociaron a una forma clínica no grave (OR 0,08, IC95%0-0,63, $P=0,004$).

2. Características de las neumonías bacterianas graves

a) Características basales de los pacientes.

Las características basales de los pacientes con neumonías bacterianas con criterios de gravedad no diferían de las de los pacientes con neumonías bacterianas no graves salvo en el número de linfocitos CD4+/ μ l, que era inferior en los pacientes con

neumonía grave ($111,3 \pm 168,1$ vs. $149,7 \pm 236,4$, $P=0,01$) y en el número de pacientes que recibían profilaxis frente a *P. carinii* con cotrimoxazol. Los pacientes con neumonías graves realizaban este tipo de profilaxis con mayor frecuencia que aquellos con neumonías no graves (48,1%, N=103 vs. 36,8%, N=52, OR 1,62, IC95% 1,03-2,37, $P=0,03$). En la tabla 45 se detallan las características basales de los pacientes según la gravedad de la neumonía.

TABLA 44. ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS GRAVES

Etiología	N	Frecuencia neumonías graves
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	41	55,4%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	70,5%
<i>Haemophilus influenzae</i>	17	65,3%
<i>Rhodococcus equi</i>	10	83,3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	90,9%
<i>Streptococcus viridans</i>	7	87,5%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	12,5%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	80%
<i>Escherichia coli</i>	1	25%
<i>Coxiella burnetii</i>	1	33,3%
<i>Salmonella</i> spp.	1	50%
<i>Nocardia asteroides</i>	2	100%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	100%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	100%
<i>Legionella pneumophila</i>	1	0%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	100%

TABLA 45. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES SEGÚN LA GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA.

Variable	N. bacteriana grave	N. bacteriana no grave	P
Edad (años, $x \pm DS$)	32,7 \pm 5,1	33,6 \pm 7,6	
Sexo (mujer, N, %)	46 (21,5)	39 (27,6)	
Hábitos tóxicos (N, %):			
Tabaco	176 (82,2)	114 (80,8)	
UDVI	97 (45,3)	68 (48,2)	
UDVP	48 (22,4)	20 (14,1)	
Vivienda (N, %)			
Particular	197 (92,1)	132 (93,6)	
Comunidad afectados	11 (5,1)	3 (2,1)	
Prisión	6 (2,8)	6 (4,2)	
Riesgo VIH (N, %)			
UDVP	173 (80,8)	117 (82,9)	
R. homosexuales	5 (2,3)	5 (3,5)	
Hemoderivados	3 (1,4)	3 (2,1)	
R. heterosexuales	27 (12,6)	10 (7,1)	
UDVP+R. heterosexuales	6 (2,8)	5 (3,5)	
Sida (N, %)	181 (84,5)	118 (83,6)	
CD4+/ μ l ($x \pm DE$)	111,3 \pm 168,1	149,7 \pm 236,4	0,001
Tto. antirretroviral (N, %)	73 (34,1)	60 (42,5)	
Profilaxis <i>P. carinii</i> (N, %)	120 (49,7)	74 (52,4)	
Cotrimoxazol	103 (48,1)	52 (36,8)	0,03
Pentamidina intravenosa	4 (1,6)	6 (4,2)	
Pentamidina inhalada	6 (2,8)	5 (3,5)	
Otras	7 (3,2)	11 (7,8)	
Vacuna neumocócica (N, %)	32 (14,9)	27 (19,1)	
N. bacteriana previa (N, %)	77 (35,9)	55 (39)	

UDVP, uso de drogas por vía parenteral. UDVI, uso de drogas por vía inhalatoria

b) Características clínicas y tratamiento.

Los pacientes con neumonías graves tuvieron una duración de la fiebre previa al ingreso superior a aquellos con neumonía no grave ($7,5 \pm 8,1$ días vs. $5,4 \pm 4,2$ días, $P=0,02$). También estos primeros, presentaban con mayor frecuencia disnea (63,1%, $N=135$ vs. 25,5% $N= 36$, OR 5,05, IC95% 3,06-8,35, $P<0,001$) e hipotensión arterial (OR 7,16, IC95% 2,34-24,5, $P<0,001$). En 90 pacientes (42,1%) con neumonías bacterianas graves se diagnosticaron otras patologías durante el ingreso hospitalario comparado con 38 pacientes (26,9%) con neumonía no grave (OR 1,97, IC95% 1,21-3,2, $P=0,003$).

La presencia de expectoración mucosa se dio con menor frecuencia en las neumonías graves que en las no graves (OR 0,48, IC95% 0,26-0,85, $P=0,01$).

Diecinueve pacientes con neumonías bacterianas graves tuvieron un recuento de polimorfonucleares inferior a $1.000/\mu\text{l}$ (8,8%), mientras que la proporción de pacientes neutropénicos entre los pacientes con neumonías no graves fue del 3,5% ($P=0,05$).

El patrón radiológico observado en la neumonías bacterianas graves fue intersticial con mayor frecuencia que en las no graves (16,3%, $N=35$ vs. 8,5%, $N=12$, OR 2,28, IC95% 1,09-4,84, $P=0,02$).

Cincuenta y cuatro neumonías graves (25,2%) y 21 no graves (14,8%) fueron bacteriémicas (OR 2,08, IC95% 1,15-3,79, $P=0,01$).

No hubo diferencias en cuanto a la adecuación del tratamiento antimicrobiano empírico realizado en los dos grupos (tabla 46).

TABLA 46. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS GRAVES.

Características	Neumonías graves	Neumonías no graves	<i>P</i>
Fiebre (N, %)	192 (89,7)	133 (94,3)	NS
Días de fiebre previos al ingreso (x ± DE)	7,5±8,1	5,4±4,2	<0,001
Expectoración mucosa (N, %)	28 (13,1)	34 (24,1)	0,01
Expectoración purulenta (N, %)	135 (63,1)	77 (54,6)	NS
Expectoración hemoptoica (N, %)	23 (10,7)	14 (9,9)	NS
Dolor torácico (N, %)	111 (51,8)	74 (52,5)	NS
Disnea (N, %)	135 (63,1)	36 (25,5)	<0,001
PO ₂ (mm Hg, x ± DE)	66,8±18,2	79,2±11,9	NS
Hipotensión arterial (N, %)	37 (17,2)	4 (2,8)	<0,001
Neutropenia (N, %)	19 (8,8)	5 (3,5)	0,05
Leucopenia (N, %)	91 (37,7)	58 (41,1)	NS
Leucocitosis (N, %)	46 (21,4)	31 (21,9)	NS
Bacteriemia (N, %)	54 (25,2)	21 (14,8)	0,01
Patrón alveolar (N, %)	138 (64,4)	122 (86,5)	NS
Patrón intersticial o mixto (N, %)	67 (31,3)	15 (10,5)	NS
Tratamiento apropiado* (N, %)	90 (73,9)	57 (40,4)	NS

* Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con diagnóstico etiológico.

c) Evolución.

Los pacientes con neumonías bacterianas graves tuvieron una duración de la fiebre tras el inicio del tratamiento antimicrobiano superior a los que presentaron una

neumonía bacteriana no grave, y así, mientras que en los primeros la fiebre duraba una media de $5\pm 5,6$ días en los últimos la duración media de la fiebre fue de $2,7\pm 2,4$ días ($P<0,001$).

La estancia media hospitalaria fue también más prolongada en los pacientes con neumonías bacterianas graves ($15,3\pm 12,3$ días vs. $12,1\pm 11,7$ días, $P=0,01$).

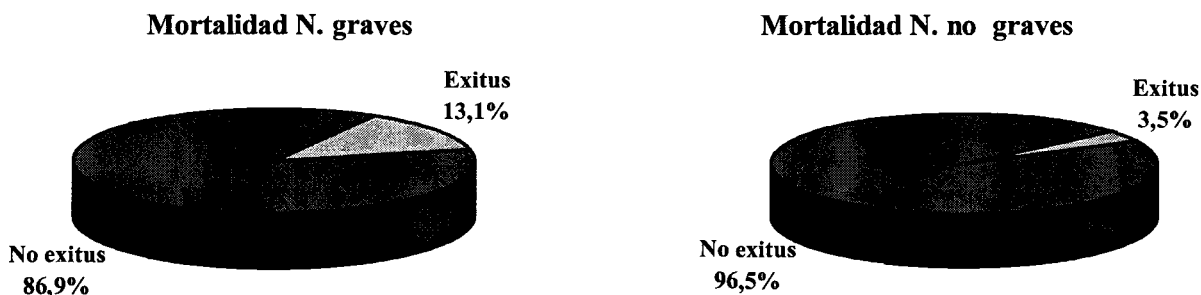
No se observaron diferencias en cuanto al ingreso en unidades de cuidados intensivos, que ocurrió en trece de los enfermos con neumonía bacteriana grave (6,1%) y en tres de aquellos con neumonía no grave (2,1%).

Veintiocho pacientes con neumonías bacterianas graves (13,1%) fallecieron .

3. Criterios de gravedad de la *American Thoracic Society* como modelo predictivo de mortalidad en las neumonías bacterianas comunitarias en pacientes con infección por el VIH

Como se mencionó en el anterior apartado, la mortalidad de las neumonías bacterianas que cumplieron los criterios de gravedad de la *American Thoracic Society* fue del 13,1% ($N=28$) respecto al 3,5% de mortalidad de las neumonías no graves ($N=5$). Esta diferencia fue significativa, mostrando una OR de 4,09, IC95 de 1,5-13,89 y un valor de P de 0,02.

Gráfico 16. Mortalidad de las neumonías bacterianas según la gravedad (criterios de la *American Thoracic Society* modificados)

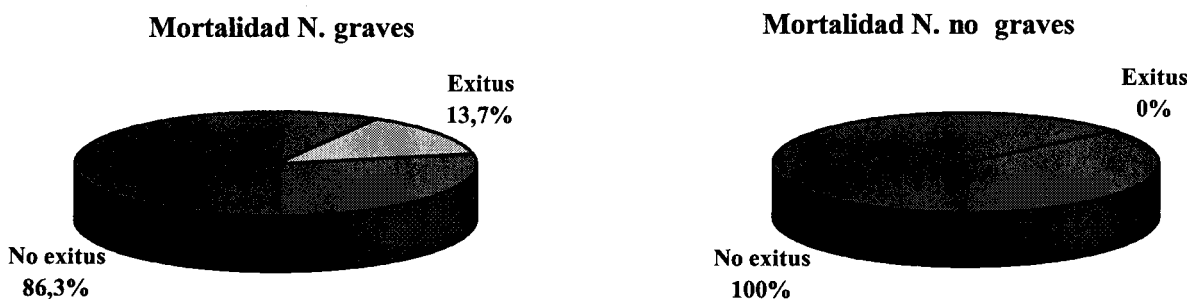


La sensibilidad de este sistema pronóstico es del 84,6%, la especificidad del 42,2%, la probabilidad de falsos positivos (PFP) del 57,8% y la probabilidad de falsos negativos del 57,8% (PFN). El valor predictivo negativo de un sistema pronóstico basado en estos criterios es del 96,4% y el valor predictivo positivo 13,08%.

4. Construcción de un modelo predictivo de mortalidad de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH.

Como se deduce de los datos anteriores, los criterios de la *American Thoracic Society* son útiles para predecir la mortalidad de los pacientes con neumonía bacteriana e infección por el VIH. Un problema de estos criterios, es que no pueden ser aplicados para decidir el tratamiento en un medio extrahospitalario dado que incluyen un criterio evolutivo como es la progresión radiológica. Si utilizamos como criterios de gravedad las tres variables que se asociaron de forma independiente a la mortalidad en este estudio (shock séptico, progresión radiológica y recuento de linfocitos CD4+ inferior a 100 células/ μ l), se observa que aquellos pacientes que presentaron alguna de estas característica fallecían en el 13,7%, mientras que si ninguna de ellas estaba presente la mortalidad era del 0% (OR indefinida, $P < 0,001$). Un sistema pronóstico basado en estos tres criterios tendría una sensibilidad del 100%, una especificidad de 32,4%, un valor predictivo negativo del 100% y un valor predictivo positivo del 13,8%.

Gráfico 17. Mortalidad de las neumonías bacterianas según el modelo predictivo que incluye como criterios al shock séptico, progresión radiológica y $CD4+ < 100/\mu$ l



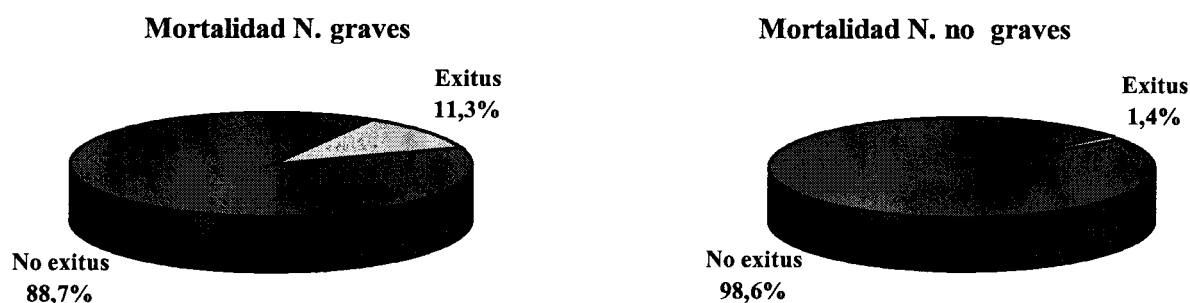
El problema de un modelo predictivo de riesgo basado en estos tres criterios, sería el mismo que el de los criterios de la *American Thoracic Society*, la no aplicabilidad del mismo para decidir el ingreso hospitalario por utilizar la progresión radiológica a las 48 horas.

Se ha diseñado un modelo predictivo de riesgo sustituyendo el criterio que no es aplicable en la primera consulta, la progresión radiológica, por las variables que de forma independiente se asociaban a la misma: la afectación radiológica multilobar, la presencia de derrame pleural y de cavitación.

Así pues, el modelo predictivo que aquí se propone estaría constituido por los siguientes cinco criterios de gravedad: presencia de shock séptico, recuento de linfocitos $CD4+ < 100/\mu l$, afectación radiológica multilobar, evidencia radiológica de derrame pleural superior al seno costofrénico lateral y cavitación.

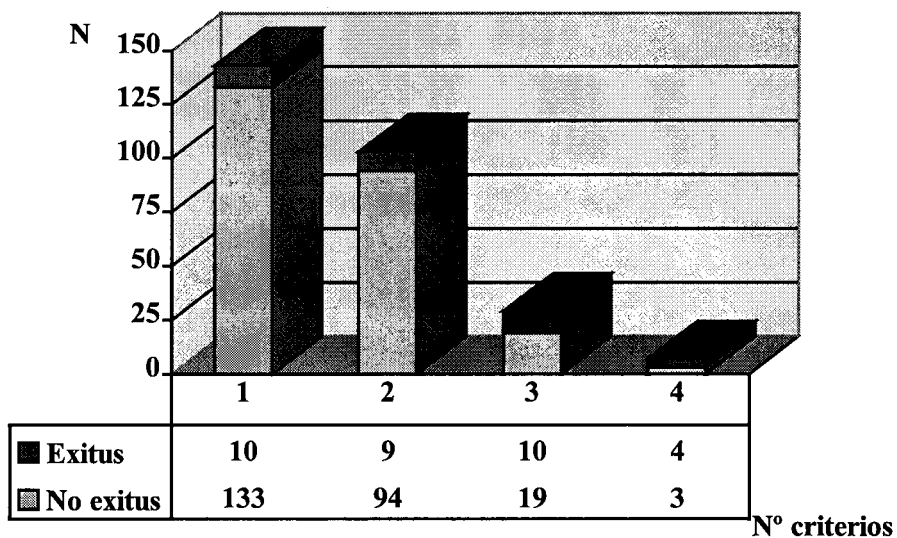
La mortalidad de los pacientes que no presentaron ninguno de estos cinco criterios fue del 1,3% respecto al 11,3% de aquellos que presentaron alguno de estos criterios (OR 0,11, CI95% 0,00-0,68, $P=0,008$). Tan sólo un paciente que no cumplía ninguno de estos criterios de gravedad falleció (Gráfico 18).

Gráfico 18. Mortalidad de las neumonías bacterianas según el modelos predictivo de riesgo que incluye como criterios al shock séptico, afectación multilobar, derrame pleural, cavitación y $CD4+ < 100/\mu l$



La mortalidad aumentaba proporcionalmente al número de criterios de gravedad que presentaban los pacientes: 7,5% en los que presentaban un factor de riesgo, 8,7% en los que presentaron 2 criterios, 34,5% si se daban tres criterios y 42,8% si se cumplían 4 criterios. Ningún paciente presentó los 5 criterios ($P < 0,001$, Gráfico 19)

Gráfico 19. Mortalidad según nº de criterios de gravedad



El valor predictivo negativo de este sistema pronóstico es del 97,3%, el valor predictivo positivo es del 11,1%, la sensibilidad del 96,9% y la especificidad del 22,3%.

En la tabla 47 se detallan el valor predictivo negativo, valor predictivo positivo, sensibilidad y especificidad según los criterios de gravedad empleados.

TABLA 47. VALORES PREDICTIVOS NEGATIVOS, POSITIVOS, SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD SEGÚN CRITERIOS DE GRAVEDAD.

Criterios de gravedad	VPN	VPP	Sensibilidad	Especificidad
<i>American Thoracic Society</i>	96,4	13,1	84,6	42,3
CD4+<100 μ l, progresión radiológica, shock	100	13,8	100	32,4
Shock, derrame, cavidad, afectación multilobar, CD4+<100/ μ l.	97,5	11,1	96,4	22,3

VPN, valor predictivo negativo. VPP, valor predictivo positivo.

V. DISCUSIÓN

FRECUENCIA DE LAS NEUMONÍAS DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Las neumonías continúan representando en nuestros días un proceso clínico de aparición frecuente, causante de una considerable morbimortalidad tanto en el ámbito extrahospitalario como en el nosocomial. Las neumonías adquiridas en la comunidad suponen aproximadamente el 1,5% de todas las infecciones respiratorias²²⁴.

La incidencia de la neumonía de adquisición comunitaria es elevada con una incidencia de 7,5 a 15 casos por 1.000 habitantes y año¹⁸⁸. En España, los datos publicados refieren una incidencia de 2,6 a 8,8 episodios por cada 1.000 habitantes y año^{226,227}. Aunque la proporción de pacientes con esta patología que ingresa varía dependiendo de las distintos de los criterios de hospitalización utilizados en las diferentes áreas geográficas, en general suelen requerir hospitalización entre el 20% y el 50% de los pacientes que acuden a un Servicio de Urgencias^{136,216,226,228}, correspondiendo a neumonías aproximadamente el 5% de los ingresos en las áreas de Medicina Interna y el 2,7% del global de ingresos^{136,229,230}.

Los pacientes con infección por el VIH presentan una incidencia superior de neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad que a la población general, 19 a 290 casos por 1000 habitantes y año^{31,64,77,81,85,94,105-107}. Estos enfermos tienden a ser hospitalizados lo que explica la considerable proporción de ingresos de pacientes con infección por el VIH debido a esta patología.

Este estudio incluye una amplia población de referencia y en el forman parte tanto hospitales regionales, como de especialidades y comarcales. La frecuencia de las neumonías de adquisición comunitaria ha sido de 23,85 episodios por 100.000 habitantes y año. Esta frecuencia ha mostrado variaciones importantes según las distintas áreas

hospitalarias, llegando a ser en las áreas en las que es más baja, 7,8 veces menor que en las áreas donde aquella es superior.

Según los datos del estudio de encuestas de prevalencia de infección por el VIH realizado por el Grupo Andaluz para el Estudio de Enfermedades Infecciosas en diciembre de 1998 (Dr. Cañas, comunicación personal), los cinco distritos de los que provenían el mayor número de pacientes con infección por el VIH atendidos en 22 hospitales pertenecían a los cinco centros hospitalarios que en nuestro estudio tenían una frecuencia de neumonía comunitaria superior.

Por provincias, se ha constatado la tendencia observada por áreas hospitalarias, aunque las diferencias no son tan acusadas. Este hecho probablemente sea debido a la inclusión en una misma provincia de áreas geográficas con distinta prevalencia de infección por el VIH. Las provincias con mayor proporción de neumonías de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH fueron Málaga y Cádiz, seguidas de Sevilla y Huelva. Las provincias con menor frecuencia fueron Granada y Almería.

Los pacientes con infección por el VIH supusieron un 1,36% de los ingresos totales en los centros participantes. Esta cifra concuerda con la descrita en algunos centros españoles y la estimación realizada en Estados Unidos, en la que los pacientes con sida ocuparían entre el 1 y el 2% de las camas hospitalarias^{20,231,232}.

En el trabajo del Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas, la prevalencia de pacientes infectados por el VIH ingresados en hospitales en las distintas provincias andaluzas mostró una tendencia paralela a la frecuencia de ingresos de pacientes con infección por el VIH, respecto al global de ingresos hospitalarios, observada en el presente estudio²⁰. Las provincias con mayor frecuencia fueron de nuevo Málaga y Cádiz, y aquellas en la que ésta fue inferior, Almería y Granada.

Entre el 16% y el 37% de las hospitalizaciones de los pacientes con infección por el VIH, son motivadas o complicadas por una infección del tracto respiratorio inferior^{102,233}. En nuestro trabajo, la proporción de pacientes hospitalizados por este motivo se encontró en este rango. Uno de cada cuatro pacientes con infección por el VIH, fueron hospitalizados por una neumonía de adquisición comunitaria.

En un estudio realizado en un hospital de Italia, se cuantificó el número de ingresos debidos a neumonías bacterianas durante 1996 y 1997. De los 283 ingresos de pacientes con infección por el VIH, 25 correspondieron a neumonías bacterianas, lo que supone una frecuencia de ingresos por esta patología del 8,8%²³³. En otro trabajo llevado a cabo en Estados Unidos, el 11,4% de las hospitalizaciones de pacientes con infección por el VIH que ocurrieron en el primer semestre de 1997 fueron motivadas por neumonías bacterianas³³. Teira *et al.* en un estudio realizado en nuestro país en 1989 mostraron una frecuencia de las neumonías bacterianas en los ingresos en pacientes con infección por el VIH algo superior a la de los dos estudios anteriores, un 18,5%¹⁰². Aunque estos trabajos pertenecen a diferentes períodos, donde las recomendaciones y el seguimiento por parte de los enfermos del tratamiento antirretroviral fueron claramente diferentes, todos ellos coinciden en el hecho que las neumonías bacterianas fueron la primera causa de hospitalización de los pacientes con infección por el VIH. De hecho, en el estudio de Paul *et al.*³³, en el que se comparan las patologías que motivan el ingreso de pacientes con infección por el VIH, en dos períodos de tiempo, uno en el que no se utiliza el tratamiento antirretroviral altamente eficaz y otro en el que éste ya está implantado en la mayoría de los enfermos, se observa que las neumonías bacterianas permanecen como el motivo más frecuente de ingreso en ambos períodos.

Nosotros hemos encontrado una frecuencia de neumonías bacterianas de 10,92 episodios por 100 pacientes y año, lo cual entra dentro de las estimaciones realizadas en

los estudios mencionados. Una novedad que aporta el presente trabajo respecto a los anteriores, es que en él se hace referencia exclusivamente a las neumonías de adquisición comunitaria y se excluyen las neumonías nosocomiales.

Las neumonías de adquisición comunitaria en la población general tienen una mayor incidencia durante los meses fríos, fundamentalmente a expensas de determinadas etiologías como *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae* o el virus influenza^{132,137,234-237}. En este estudio no se han observado diferencias estacionales en lo que respecta a la incidencia. Esto es esperable, cuando nos referimos al total de neumonías de adquisición comunitaria, pues en ellas se incluyen una considerable proporción de etiologías en las que no está descrita una variación estacional, como *P. carinii* o *M. tuberculosis*. Sin embargo, cuando nos centramos en las neumonías bacterianas, cuya etiología es más parecida a la de las neumonías de adquisición comunitaria de la población general, tampoco observamos una mayor incidencia de las mismas en los meses fríos.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍAS DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA E INFECCIÓN POR EL VIH

1. Edad y sexo.

La mayoría de los pacientes diagnosticados en España de sida durante 1998 se encontraban en la cuarta década de la vida¹⁰. La edad media de los pacientes con infección por el VIH en Andalucía es de 33,8±9,1 años²⁰. La edad de los pacientes con neumonías de adquisición comunitaria de este estudio fue de 33,2 años. El aumento progresivo de la edad en el curso de la epidemia es un hecho bien documentado^{8,10}. En Andalucía, el grupo más importante de los nuevos casos diagnosticados de sida se ha desplazado desde los 25 a 29 años, a aquellos entre 30 y 34 años⁷. Este hecho refleja probablemente el envejecimiento

paralelo de las generaciones más afectadas por la epidemia en el momento de máxima incidencia de infección por el VIH, ocurrida a mediados de la pasada década, así como un descenso en la transmisión en las edades más jóvenes²³⁸. Otros factores que han podido contribuir han podido ser el uso precoz del tratamiento antirretroviral antes de la aparición de sida o el efecto de la profilaxis²³⁹⁻²⁴¹.

El 80% de los pacientes con neumonías de adquisición comunitaria eran hombres, lo cual concuerda con los datos existentes de pacientes con sida, según los cuales cuatro de cada cinco pacientes con sida son varones^{8,10}.

Los datos referentes a la relación entre las infecciones bacterianas y el sexo son escasos y contradictorios. Entre los pacientes con infección por el VIH de Nueva York, se ha comunicado una mayor frecuencia de los episodios de neumonía bacteriana en el grupo constituido por mujeres respecto al de hombres²⁴². En otro estudio multicéntrico, se objetivó esta misma relación¹¹⁰. La explicación que los autores de este estudio sugieren es una mayor accesibilidad de las mujeres a los servicios médicos, lo cual no ha sido comprobado. Hirschtick *et al.* observaron que las mujeres usuarias de drogas por vía parenteral tenían una tasa de neumonías bacterianas ligeramente superior a la de los hombres⁶⁴. Por el contrario, en un trabajo llevado a cabo en una cohorte de 2930 pacientes con infección por el VIH, se concluye tras la realización de un análisis multivariado, que el sexo no se asocia con el desarrollo de infecciones bacterianas²⁴³.

En nuestro estudio se observa una mayor frecuencia de mujeres en el grupo de neumonías bacterianas que en el de aquellas de causa no bacteriana. Dado que entre los pacientes con neumonías no bacterianas eran más frecuentes las relaciones homosexuales entre varones como factor de riesgo para la infección por el VIH, podría pensarse que éste pudiera ser el motivo de una mayor proporción de mujeres en el grupo de neumonías bacterianas. Sin embargo, tras eliminar del análisis los pacientes cuya conducta de riesgo

fueron las relaciones homosexuales, se sigue evidenciando una mayor proporción de mujeres con neumonía bacteriana.

Otra explicación de esta circunstancia podría atribuirse a que las mujeres tuvieran una infección menos evolucionada. Es un hecho probado que el sexo masculino es un factor que se asocia de forma independiente al diagnóstico de sida, mientras que el sexo femenino se asocia con una infección asintomática²⁰. Dado que también ha sido demostrado que el sexo no es un factor predictivo de progresión a sida o mortalidad, la explicación que se le da a este hallazgo es que se esté atendiendo a una proporción mayor de mujeres con una infección por el VIH menos evolucionada debido a una incorporación más tardía de la mujer a la epidemia^{20,244-246}. En caso de ser esto cierto, las mujeres tendrían un menor número de infecciones oportunistas que ocurren en pacientes muy deteriorados desde el punto de vista inmunológico, como la neumonía por *P. carinii* y otras neumonías no bacterianas. Sin embargo, esta no es una explicación aplicable a nuestra serie, puesto que la situación evolutiva de la infección por el VIH tanto clínica como inmunológica, fue equiparable en hombres y mujeres.

2. Hábitos tóxicos.

Es teóricamente plausible que el consumo de tabaco se relacione con la aparición de neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH. Este hábito se asocia con síntomas respiratorios crónicos y deterioro de la función respiratoria en pacientes inmunocompetentes²⁴⁷. Sin embargo, el consumo de tabaco en pacientes con infección por el VIH no se ha asociado con el desarrollo de neumonías bacterianas. Tan sólo en un estudio, se ha evidenciado esta relación en el subgrupo de pacientes con menos de 200 CD4+/ μ l⁶⁴. Otros trabajos no han mostrado ninguna relación entre el tabaco y el desarrollo de infecciones respiratorias, a excepción de la bronquitis aguda, en pacientes con infección

por el VIH^{31,79}. Probablemente, la elevada frecuencia de fumadores de tabaco entre los pacientes con infección por el VIH contribuya a la falta de asociación⁸⁵.

El consumo de otras drogas por vía inhalatoria se ha asociado al desarrollo de neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH, teniendo aquellos que las consumen una probabilidad de presentar una neumonía bacteriana dos veces superior al resto⁷⁹. En nuestro estudio los pacientes con neumonías bacterianas eran con mayor frecuencia usuarios de drogas ilegales por vía inhalatoria que los que presentaban una neumonía no bacteriana.

El uso de drogas por vía parenteral se relaciona con un riesgo 10 veces superior de padecer neumonías de adquisición comunitaria²⁴⁸. Asimismo, ha sido demostrado que la infección por el VIH aumenta este riesgo y que éste es mayor a medida que el paciente se deteriora inmunológicamente^{107,249}. Estas circunstancias se han atribuido a un deterioro de la función linfocitaria provocado por el uso continuado de drogas por vía parenteral y a otros factores como el deterioro periódico del nivel de conciencia que presentan los individuos con este hábito tóxico^{80,248,250}. Sin embargo, en un estudio realizado en una cohorte de 317 usuarios de drogas por vía parenteral no se relacionaron la frecuencia del consumo de drogas intravenosas en los pacientes con infección por el VIH con la progresión a sida⁸¹. En nuestro estudio el 16,7% de los pacientes eran usuarios activos de drogas por vía intravenosa. Esta frecuencia puede ser considerada baja, sobre todo si se tiene en cuenta que el 40% consumían drogas ilegales por otras vías, pero está en consonancia con el descenso que este hábito ha tenido en los últimos años, sobre todo en Andalucía^{251,252}.

En los pacientes con infección por el VIH, el consumo de alcohol se ha asociado de forma indirecta con las conductas de riesgo para esta infección^{253,254}. Los datos disponibles indican que el alcohol no determina la progresión a sida de los pacientes con

infección por el VIH²⁵⁵. En la población inmunocompetente, el consumo excesivo de alcohol se relaciona de forma independiente con el desarrollo de neumonías bacterianas. Sin embargo, la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH ha sido escasamente investigada. Según nuestro conocimiento, tan sólo un estudio ha analizado esta relación, no encontrando, al igual que nosotros, asociación entre ambas variables⁶⁴.

CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍAS DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA

1. Categoría de transmisión de la infección por el VIH.

El tipo de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH se ha relacionado con una incidencia diferente de determinadas patologías, entre las que se encuentran las infecciones respiratorias. Las neumonías bacterianas son una complicación predominante en aquellos enfermos cuya categoría de transmisión es el uso de drogas por vía parenteral. Varios estudios han demostrado esta relación^{30,31,95}. Hirschtick *et al.* comunicaron que los varones homosexuales tenían un riesgo 2,7 veces inferior de presentar una neumonía bacteriana que los usuarios, activos o no, de drogas por vía parenteral⁶⁴.

La explicación de esta relación pudiera estar ligada al bajo nivel socioeconómico al que están generalmente vinculados estos enfermos. Este determinaría una mayor exposición a patógenos bacterianos y a otros cofactores capaces de incrementar la susceptibilidad a infecciones bacterianas^{66,82,85,256}. Sin embargo, el papel potencial de estos cofactores sociodemográficos en la infección por el VIH y el desarrollo de neumonías bacterianas aún no está bien desarrollado y se necesitarían otros estudios para clarificar esta cuestión.

La distribución de categorías de transmisión en los pacientes con neumonía bacteriana del presente estudio, respecto a la descrita en España en otros trabajos, muestra un mayor número de pacientes usuarios de drogas por vía parenteral y una menor proporción de pacientes cuya categoría de transmisión fueron las relaciones sexuales de riesgo^{8,10}.

Las relaciones homosexuales entre varones como riesgo para la infección por el VIH se observaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con neumonías no bacterianas en general y en concreto en aquellos que presentaron una neumonía por *P. carinii*. Esta relación ha sido también observada en otros estudios, aunque las causas de la misma no están claras^{31,257,258}.

2. Situación evolutiva de la infección por el VIH

Los pacientes incluidos en este trabajo estaban muy inmunodeprimidos, con una mediana de linfocitos CD4 inferior a 50 células/ μ l. Los pacientes con neumonías no bacterianas habían sido diagnosticados de sida, previamente a la inclusión en el estudio, con mayor frecuencia que los que tenían una neumonía bacteriana y, aunque de forma no significativa, estos primeros también tenían un recuento inferior de linfocitos CD4+/ μ l. Esto es explicable por la tendencia de ciertas neumonías no bacterianas como *P. carinii* o micobacterias atípicas a ocurrir en pacientes gravemente inmunodeprimidos^{30,259-263}.

Desde el inicio de la epidemia de sida, las neumonías bacterianas en los pacientes infectados por el VIH se han considerado como un evento centinela que precede el inicio de otras enfermedades oportunistas. Es conocido que las neumonías bacterianas ocurren también en pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ mayores de 500 células/ μ l en una proporción mayor a la de la población no infectada por el VIH, sugiriendo que existe una disfunción inmunológica incluso con una mínima reducción del número de CD4+⁶⁴. No

obstante, el número de neumonías bacterianas aumentan a medida que el paciente se deteriora inmunológicamente^{30,31,64,81,102}. En el presente estudio, cuatro de cada cinco enfermos con neumonía bacteriana tenían menos de 200 CD4+ y el 50% de los mismos presentaban menos de 50 CD4+/ μ l.

No se dispone de la carga viral de los pacientes incluidos en este estudio, lo cual obedece a dos motivos fundamentales. Por una parte, la no disponibilidad de la técnica en la mayor parte de los hospitales participantes en el momento en el que se realizó el estudio ya que la medición del ARN de VIH plasmático no se establece de forma rutinaria en la asistencia clínica del paciente con infección por el VIH hasta 1997²⁶⁴. Y por otra parte, la determinación aislada de los niveles de ARN de VIH plasmático durante una infección aguda, como es el caso que nos ocupa, muestra un nivel superior al basal del enfermo²⁶⁵⁻²⁶⁷ y consiguientemente no es representativo de esta última. Un estudio publicado recientemente muestra que las infecciones respiratorias agudas no modifican la carga viral. Sin embargo, en este estudio la mayoría de los pacientes tienen infecciones banales, incluyendo tan sólo un paciente con neumonía bacteriana por lo que sus resultados no serían aplicables a nuestro trabajo²⁶⁸.

3. Tratamiento antirretroviral.

El uso de tratamiento antirretroviral de los pacientes de este estudio, queda matizado por el momento en que se realizó la inclusión de casos. En 1987, se demostró que la zidovudina disminuía la morbilidad y la mortalidad en personas con infección por el VIH avanzada²⁶⁹, y en 1990, existía suficiente evidencia para recomendar su uso en todas las personas con infección por el VIH sintomática y en aquellos que estando asintomáticos presentaban un recuento de linfocitos CD4+<500/ μ l^{270,271}, aunque posteriormente fuera difícil de demostrar una disminución de la mortalidad a largo plazo²⁷². Entre 1990 y 1995

emergió la era del tratamiento secuencial, basado en la evidencia de que el cambio de zidovudina a didanosina o estavudina en diferentes estadios de la enfermedad se asociaba a un mejor pronóstico clínico²⁷³⁻²⁷⁵.

Los primeros intentos de combinación de análogos de nucleósidos demostraron un beneficio modesto²⁷⁶, pero a finales de 1995, se comunicaron los resultados de grandes ensayos en los que se combinaba didanosina o zalcitabina, y posteriormente lamivudina, que demostraron un descenso marcado en la morbilidad y la mortalidad comparado con la monoterapia con zidovudina²⁷⁷⁻²⁸⁰. A lo largo de 1996 esta práctica de combinación de nucleósidos se incorporó a la práctica clínica.

El primer inhibidor de proteasa aprobado en Estados Unidos fue el saquinavir a finales de 1995. En 1996 se comunicó que los inhibidores de proteasa podían reducir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con infección por el VIH^{281,282}. A lo largo de 1996, se comunicó nueva información sobre el beneficio clínico, inmunológico y virológico del tratamiento combinado incluyendo inhibidores de proteasa, lo cual determinó que el uso de inhibidores de proteasa ganara importancia en la práctica clínica. Hasta mediados de 1997, no se estandarizó el tratamiento antirretroviral altamente eficaz, combinando inhibidores de proteasa o análogos no nucleósidos y análogos nucleósidos como tratamiento óptimo para los pacientes con infección por el VIH²⁸³. A partir de entonces se ha confirmado esta pauta de tratamiento para los pacientes con infección por el VIH en las guías posteriormente publicadas²⁸⁴⁻²⁸⁶.

En este estudio, el 32,5% de los pacientes con neumonía de adquisición comunitaria recibían tratamiento antirretroviral, siendo el tratamiento combinado con dos análogos de nucleósidos la modalidad más frecuentemente utilizada (41,9%), seguido por la monoterapia con zidovudina o con didanosina. Hay varios aspectos que merece la pena destacar.

En primer lugar, el escaso número de pacientes que recibían tratamiento antirretroviral. Esta circunstancia puede obedecer a dos motivos. Por una parte, las características de la población incluida, con un elevado número de pacientes consumidores de forma activa de drogas ilegales, factor que se ha asociado a un menor consumo del tratamiento antirretroviral, debido a una menor cumplimentación del tratamiento y seguimiento médico por parte de este grupo de enfermos²⁸⁷⁻²⁹⁰. En nuestra serie se cumplen estas premisas, los pacientes adictos activos a drogas ilegales realizaban tratamiento antirretroviral en una proporción significativamente inferior que el resto de pacientes. El otro aspecto a tener en cuenta es la mayor frecuencia de uso de tratamiento antirretroviral entre los pacientes atendidos en consultas externas que entre los hospitalizados^{20,22}. Según una encuesta de prevalencia realizada en los hospitales andaluces en diciembre de 1996, el 66,6% de los pacientes seguidos en consultas externas recibían tratamiento antirretroviral²⁹¹, sin embargo el número de pacientes que los seguían de aquellos que estaban hospitalizados fue inferior.

En segundo lugar, el tipo de tratamiento antirretroviral que recibían los pacientes, con un predominio de la biterapia con dos análogos de nucleósidos, refleja el conocimiento y las pautas de tratamiento del año 1996. Tan sólo una pequeña proporción de pacientes, un 1,4% del total de pacientes, realizaban el tratamiento recomendado en la actualidad²⁸⁴, una triple terapia, con al menos un inhibidor de proteasa, y todos estos casos se acumularon en los últimos cuatro meses del período de inclusión.

PROFILAXIS FRENTE A *PNEUMOCYSTIS CARINII*, VACUNA NEUMOCÓCICA Y ANTECEDENTE DE NEUMONÍA BACTERIANA.

1. Profilaxis frente a *Pneumocystis carinii*.

Menos de la mitad de los enfermos realizaban profilaxis frente a *P. carinii*. Si tenemos en cuenta que el 84,9% de los pacientes presentaban un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/ μ l, un 38% de los pacientes no estarían cumpliendo las pautas de profilaxis establecidas para este grupo de enfermos^{292,293}. La proporción de pacientes con infección por el VIH, que realizaban profilaxis frente a *P. carinii* en este estudio es inferior a la observada en otros trabajos^{20,22}. Sin embargo, cuando nos centramos en la profilaxis recibida por los pacientes hospitalizados en otros estudios, las cifras son más parecidas ya que vuelve a observarse el mismo fenómeno que con anterioridad se ha comentado en relación al tratamiento antirretroviral, y es una menor cumplimentación de las pautas de profilaxis establecidas por parte de los pacientes hospitalizados respecto a aquellos que son seguidos en consultas externas. Las explicaciones aplicables a este hecho se detallan en el apartado de tratamiento antirretroviral. En relación a la profilaxis para *P. carinii*, se comprueba al igual que ocurría con el tratamiento antirretroviral, la menor frecuencia con que los pacientes usuarios activos de drogas ilegales, ya sea por vía inhalatoria o por vía parenteral, realizaban profilaxis frente a *P. carinii*. Además habría que tener en cuenta otro aspecto, como es el diagnóstico simultáneo de la neumonía de adquisición comunitaria y la infección por el VIH que ocurrió en algunos enfermos, lo cual evidentemente imposibilitaría una profilaxis previa al diagnóstico. A pesar de todos estos aspectos, es necesario incidir en la importancia de la cumplimentación de las pautas de profilaxis, incluso por grupos marginales mediante programas especialmente adaptados a los pacientes adictos a drogas ilegales.

Los pacientes con neumonías no bacterianas realizaban con menor frecuencia profilaxis frente a *P. carinii* a pesar de estar más inmunodeprimidos. En primera instancia, la explicación que surge es que la ausencia de profilaxis frente a *P. carinii* determina un mayor número de neumonías por este microorganismo. Sin embargo, cuando se excluyen del análisis los pacientes diagnosticados de neumonía por *P. carinii*, los pacientes con neumonía no bacteriana siguen realizando la profilaxis en menor medida que aquellos con neumonías no bacterianas.

Un tema controvertido es el papel de la profilaxis con cotrimoxazol en la prevención de las neumonías bacterianas. Hirschtick *et al.*⁶⁴, encontraron que ésta reducía el riesgo de neumonía bacteriana en el 32% de todos los casos de neumonía bacteriana y el 67% de aquellos con diagnóstico definitivo. Por el contrario Wallace *et al.*³⁰ en una cohorte de 1.130 pacientes infectados por el VIH no encontraron relación entre la profilaxis con cotrimoxazol y una reducción de la incidencia de neumonía bacteriana. Tumbarello *et al.*²⁹⁴ observaron que el cotrimoxazol prevenía el desarrollo de neumonías bacterianas cuando se empleaba como profilaxis primaria de la neumonía por *P. carinii* pero no cuando era utilizado como profilaxis secundaria. En nuestro medio el 50% de las cepas de *S. pneumoniae*²⁹⁵ y el 41-61% de las cepas de *H. influenzae*^{296,297} son resistentes a cotrimoxazol. Asimismo, prácticamente todas las cepas de *P. aeruginosa* son resistentes a cotrimoxazol²⁹⁸. Considerando que el 70% de las neumonías bacterianas con diagnóstico etiológico en nuestros pacientes estaban causadas por *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *H. influenzae*, es esperable que desde un punto de vista teórico la profilaxis con cotrimoxazol no influya o lo haga mínimamente en la incidencia de neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH.

2. Vacuna neumocócica.

La incidencia de neumonía neumocócica y de recurrencia de la misma es superior en los pacientes con infección con el VIH que en la población general^{57,62,95,150}. La vacuna polivalente incluye entre sus 23 serotipos entre el 85% y el 92% de las cepas aisladas en bacteriemias neumocócicas en pacientes con infección por el VIH^{150,299}. Por estos motivos y porque es una vacuna con mínimos efectos secundarios, se recomienda la vacunación frente a *S. pneumoniae* con la vacuna polisacárida polivalente en todos los pacientes con infección por el VIH mayores de dos años³⁰⁰⁻³⁰², a pesar de no existir estudios que confirmen el beneficio clínico de la vacunación en este grupo de población.

Siete de los 59 pacientes con neumonía bacteriana que habían sido vacunados frente a *S. pneumoniae* presentaron una neumonía neumocócica, siendo dos de ellas bacteriémicas. El fracaso de la vacuna neumocócica en la prevención de la enfermedad por *S. pneumoniae* ha sido descrito previamente en algunos casos aislados^{57,95,303,304}.

En nuestro caso este fracaso podría estar relacionado con una respuesta inmune inadecuada a la vacuna neumocócica, como ocurrió en los casos de fracaso de la vacunación neumocócica anteriormente mencionados. La mayoría de los estudios que han analizado la inmunogenicidad de la vacuna neumocócica en los pacientes con infección por el VIH sugieren que ésta se asocia a una respuesta de anticuerpos a las vacunas de polisacáridos capsulares disminuida, siendo ésta menor cuanto mayor es la inmunodepresión^{305,68}. Los niveles de anticuerpos frente a polisacáridos neumocócicos son significativamente menores tras la inmunización en pacientes con sida respecto a controles no infectados por el VIH⁶⁸. Sin embargo, los pacientes con infección por el VIH poco evolucionada pueden desarrollar una respuesta apropiada de anticuerpos frente a la vacuna neumocócica de 23 serotipos, aunque la duración de ésta sea controvertida³⁰⁵⁻³¹⁰. Se han diseñado diferentes estrategias para tratar de subsanar este problema. Una de ellas es la

reinmunización, sin embargo esta pauta no es prometedora puesto que en pacientes sanos y en un grupo de pacientes con infección por el VIH no respondedores a la vacuna, la repetición de la vacuna después de la primera inmunización no aumentó la respuesta de anticuerpos^{311,312}. La repetición de la vacuna tras 5 años de la primera vacunación puede aumentar los niveles de anticuerpos polisacárido-específicos, aunque en los pacientes con infección por el VIH esta aproximación no es tan eficaz^{150,313}. Una segunda estrategia podría ser inmunizar a los pacientes con vacunas de polisacáridos conjugados con proteínas, lo cual aumenta la respuesta de anticuerpos a polisacáridos en adultos jóvenes y niños^{314,315}. En los pacientes con infección por el VIH, la inmunización con antígenos polisacáridos capsulares de *H. influenzae* conjugado con toxoide tetánico ha incrementado de forma significativa la respuesta de anticuerpos respecto a las vacunas con polisacáridos no conjugados³¹⁴. En la actualidad se están realizando ensayos con una nueva generación de vacunas neumocócicas conjugadas compuestas de 7-11 polisacáridos seleccionados unidos a una proteína carrier capaz de inducir una respuesta inmune T-dependiente³⁰².

No obstante, no se ha podido realizar la serotipación de las cepas de neumococo aisladas, con lo cual no podemos afirmar si ha existido un fallo de la inmunización de los enfermos o bien si estos siete enfermos, o alguno de ellos, han presentado una neumonía neumocócica por una cepa no incluida dentro de la vacuna polivalente empleada.

3. Antecedente de neumonía bacteriana.

Las neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH recurren con frecuencia. En los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral infectados por el VIH, el riesgo de recurrencia era 13,27 veces superior que entre los adictos⁹⁵. Entre el 8% y el 50% de los pacientes con infección por el VIH presentan neumonías recurrentes^{59,62,95,150,316}.

En nuestro estudio, el 24,9% de los pacientes habían sido diagnosticados en el año previo a la inclusión en el estudio de una neumonía bacteriana, ocurriendo esta circunstancia con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con neumonía bacteriana. Esta relación se ha observado en algunos estudios previos. Baril *et al.*¹¹¹ observaron en un estudio de casos y controles que el antecedente de neumonía bacteriana en los seis meses previos al diagnóstico se asociaba de forma independiente con el desarrollo de neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH. Tumbarello *et al.*¹²⁵ comprobaron esta misma relación en un trabajo realizado en Italia. En otro estudio de cohortes históricas se demostró una incidencia aumentada de neumonías bacterianas en aquellos pacientes infectados por el VIH que habían sufrido un episodio con anterioridad³¹⁷.

Este hallazgo podría inscribirse y parcialmente sustentar una hipótesis más amplia que consistiría en que el acontecimiento de una neumonía bacteriana identifica a un subgrupo de individuos del global de infectados por el VIH con riesgo aumentado de sufrir infecciones bacterianas graves. El desarrollo de una neumonía bacteriana en estos pacientes sería un marcador de un defecto inmunitario específicamente más acentuado en los subsistemas implicados en la respuesta frente a bacterias piógenas⁹⁸.

ETIOLOGÍA

El 46,8% de las neumonías de adquisición comunitaria diagnosticadas en nuestra población de pacientes infectados por el VIH fue una neumonía bacteriana, por lo que en nuestra experiencia, es la causa más frecuente de infección respiratoria. Este valor es similar al encontrado en otros trabajos publicados en los últimos años, donde las neumonías bacterianas constituyen la primera causa de infección de las vías respiratorias bajas en los pacientes con infección por el VIH, tras la bronquitis aguda en los estudios

donde se recoge esta patología^{30,31,33,95}. Algunos de estos trabajos difieren del nuestro en la distribución relativa de las otras infecciones respiratorias oportunistas, con un gran predominio de las infecciones por *P. carinii* y una frecuencia muy baja de tuberculosis^{30,31,33}.

1. Etiología de las neumonías no bacterianas.

Mycobacterium tuberculosis fue el agente etiológico más frecuente de las neumonías de adquisición comunitaria en este estudio, ocurriendo en el 28,2% de los enfermos. Este hecho es expresión de la alta prevalencia de la tuberculosis en los pacientes con infección por el VIH en nuestro medio. Según una encuesta de prevalencia realizada en hospitales andaluces, uno de cada cinco pacientes con infección por el VIH padecían o habían padecido tuberculosis a lo largo de la evolución de su infección.

La tuberculosis es la infección oportunista indicativa de sida más frecuente a nivel mundial^{318,319}. El papel de la tuberculosis entre los pacientes con infección por el VIH en el sur de Europa es claramente más importante que en otras áreas geográficas como Estados Unidos, donde la prevalencia de infección tuberculosa es menor³²⁰. España es el país occidental con mayor tasa de coinfección VIH - *M. tuberculosis*, incluso tras la disminución observada del número de casos de co-enfermedad sida-tuberculosis desde 1997. Esta reducción se debe en gran medida al tratamiento antirretroviral de las personas infectadas por el VIH, que ha mejorado la situación inmune y disminuido la probabilidad de desarrollar tuberculosis^{10,321,322}.

La incidencia de casos de tuberculosis coinfectados por el VIH en España en 1997 superó los 4 casos por cada 100.000 habitantes mayores de 14 años¹⁰. Los factores que determinan la asociación entre estas dos infecciones son la tasa de propagación del VIH en las poblaciones infectadas por *M. tuberculosis*, el grado de transmisión de este

microorganismo entre los infectados por el VIH y el grado de superposición etaria de ambas epidemias³²³.

Las probabilidades de coinfección VIH y tuberculosis en España son tres veces superiores a las existentes en el resto de Europa³²¹. El principal factor responsable de esta alta probabilidad es el importante grado de solapamiento entre las dos epidemias, debido por una parte, a la elevada frecuencia de infección y enfermedad tuberculosa en la población general española que supera a la de los países de nuestro entorno en unas 4 a 8 veces^{321,324-326} y, por otra parte, a la confluencia de edades entre ambas epidemias que hay en España, que es única en los países desarrollados. En España, tanto la infección como la enfermedad tuberculosa se concentran en los adultos de entre 15 y 44 años, intervalo de edad que también constituye el segmento poblacional más afectado por la epidemia VIH³²¹.

El riesgo de desarrollar una enfermedad tuberculosa es 25-50 veces superior en los pacientes con infección por el VIH que en la población general^{318,327,328}. Aunque este riesgo se correlaciona con el grado de inmunodepresión, siendo mayor a medida que disminuye el número de linfocitos CD4+/ μ l³²⁹, al ser *M. tuberculosis* un microorganismo más virulento que otros patógenos oportunistas, esta enfermedad suele aparecer en fases de inmunodepresión menos avanzada³³⁰. Probablemente sea ésta, además de los motivos mencionados previamente, la razón de que en España, según el Registro Nacional de Sida, la tuberculosis constituya la enfermedad indicativa de sida más frecuente, siendo la responsable del 36% de los eventos diagnósticos de sida^{8,10}. La incidencia de tuberculosis asociada al sida sigue siendo muy elevada y la convierte en un problema prioritario de salud pública, para la que es necesario un abordaje coordinado.

Las neumonías por *P. carinii* constituyeron la segunda etiología más frecuente dentro del grupo de neumonías no bacterianas en nuestro estudio. Aunque *P. carinii*, en los

primeros años de la epidemia era el responsable de dos tercios de los diagnósticos de sida³³¹, su frecuencia ha ido disminuyendo y en la actualidad es el motivo del 22% al 40% de los casos de sida^{8,331,332}. Sin embargo, a pesar del desarrollo de la profilaxis frente a *P. carinii* y de la mejoría inmunológica de los pacientes gracias al tratamiento antirretroviral altamente eficaz, estas neumonías siguen ocurriendo con una frecuencia considerable en los pacientes con infección por el VIH. En el estudio de Paul *et al.*³³, en el que el 64% de los pacientes recibían tratamiento antirretroviral combinado, la segunda causa de ingreso hospitalario la constituyó este tipo de neumonía, y ocurrió en pacientes con recuento de linfocitos CD4+/ μ l superponible a la de la era pretratamiento antirretroviral altamente eficaz. Este hecho merece varios comentarios.

En primer lugar hay que tener en cuenta que el principal factor de riesgo para el desarrollo de la neumonía por *P. carinii* es la inmunodepresión, cuantificada por el número de linfocitos CD4+. Esta infección es relativamente rara en los pacientes con más de 200 CD4+/ μ l. Tan sólo el 3,18% en el estudio de Wallace *et al.*³⁰ y el 6,2% en nuestra serie presentaban más de 200 CD4+/ μ l. La mayoría de los enfermos que sufren este tipo de neumonía presentan un recuento de linfocitos CD4+ menor de 100/ μ l^{333,334}, como se corrobora en nuestro trabajo, en el que el 90,1% de los pacientes con neumonía por *P. carinii* se encontraban en esta situación. La considerable prevalencia de este tipo de neumonía se mantiene gracias a que una parte de la población con infección por el VIH permanece severamente inmunodeprimida, bien porque no sigue controles médicos y muestra una mala cumplimentación del tratamiento antirretroviral, bien por fracaso del tratamiento antirretroviral, o bien por el diagnóstico simultáneo de la neumonía por *P. carinii* y de la infección por el VIH.

Otro motivo a tener en cuenta y que probablemente esté relacionado con el anterior, es el fracaso de la profilaxis frente a *P. carinii*, que ocurre en el 11% al 33% de

los pacientes^{92,93,335,336}. En nuestro estudio, el 32,5% de los pacientes que presentaron esta neumonía estaban realizando profilaxis según pautas recomendadas frente a *P. carinii*. Las probabilidades de fracaso de la profilaxis aumentan de forma indirectamente proporcional al recuento de linfocitos CD4+, ocurriendo éste con mayor frecuencia en los pacientes con menos de 100 CD4+/ μ l³³⁴.

Una pequeña aunque considerable proporción de neumonías no bacterianas, un 6,2%, fueron causadas por otras etiologías menos frecuentes. Entre ellas merecen la pena ser destacadas otras micobacterias, sobre todo *M. avium complex* y *M. kansasii*.

Las micobacterias ambientales oportunistas constituyen un grupo amplio y heterogéneo de bacilos presentes en el ambiente, a partir de donde llegan hasta el organismo humano. En éste pueden colonizar transitoriamente las mucosas abiertas al exterior o producir infecciones oportunistas. En general se consideran microorganismos poco virulentos. Se cree que la exposición a aerosoles procedentes de fuentes de agua contaminada o la ingestión de agua o de alimentos portadores de micobacterias pueden ser las principales vías de entrada de estos microorganismos³³⁷. En conjunto presentan una incidencia baja en otros grupos de enfermos inmunocomprometidos, pero en los pacientes con infección por el VIH la proporción de enfermos infectados puede ser superior³³⁸.

Seis de los pacientes de este estudio tuvieron una infección pulmonar por *M. avium complex*. La relación entre la infección por esta micobacteria y el sida se conoce desde los inicios de la epidemia del VIH^{339,340}. Entre los pacientes con infección por el VIH, afecta prácticamente sólo a aquellos muy inmunodeprimidos, con un recuento de linfocitos CD4+ menor de 50/ μ l^{261,262,341}. En nuestro estudio la mediana de CD4+ de los pacientes que presentaron esa infección fue de 10/ μ l. La afectación pulmonar ocurre entre el 33% y el 80% de todos los pacientes infectados por *M. avium complex*^{342,343}.

M. kansasii es una micobacteria fotocromógena que representa la segunda causa de micobacteriosis no tuberculosa en pacientes con sida. Cinco pacientes incluidos en este trabajo la presentaron. La forma pulmonar es la forma clínica más frecuente y su incidencia es superior a la de la forma diseminada³⁴⁴. Esta última estuvo presente en el 0,2% de los diagnósticos de sida en el estudio de Horsburgh *et al.*²⁶³. En general afecta a enfermos con grave compromiso inmunitario en quienes suele cursar como una infección crónica. La mediana de linfocitos CD4+ en una serie de 19 pacientes con infección por el VIH fue de 33/ μ l³⁴⁴. En nuestros enfermos la mediana de CD4+ fue aún menor, 23 células/ μ l.

Cuatro pacientes tuvieron infecciones fúngicas pulmonares, dos criptococosis y dos candidiasis. Globalmente estas etiologías representan complicaciones poco frecuentes dentro de la patología pulmonar de los pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, en zonas como la nuestra donde no hay hongos patógenos primarios endémicos son los principales agentes productores de micosis profundas, en particular de micosis pulmonares, junto con *Aspergillus* spp.

C. neoformans es identificado rara vez como agente etiológico de neumonía en los pacientes con infección por el VIH, con una frecuencia que oscila entre el 0% y el 0,6%^{28,30}. Sin embargo, probablemente la incidencia de esta micosis sea superior, como se deduce tras evaluar las series de autopsias de pacientes con infección por el VIH, donde el 10% de 233 pacientes en los que se realizó estudio postmortem mostraban evidencia de criptococosis pulmonar²⁹.

La candidiasis orofaríngea y esofágica es la micosis más frecuentemente padecida por los pacientes infectados por el VIH, sin embargo la afectación broncopulmonar es rara³⁴⁵. Esta entidad está siendo reconocida cada vez con más nitidez dentro de las neumonías que afectan a los enfermos inmunodeprimidos³⁴⁶. La experiencia clínica actual

con la neumonía candidiásica es muy limitada, puesto que es una afección diagnosticada principalmente en autopsias. En la misma serie de autopsias referida con anterioridad, se objetivó una afección pulmonar candidiásica en 6 pacientes, un 2,5% de las autopsias realizadas²⁹.

2. Etiología de las neumonías bacterianas.

En 190 de los 355 casos de neumonía bacteriana, un 53,2%, se consiguió un diagnóstico etiológico, lo cual entra dentro del rango de la mayoría de estudios publicados^{64,88,106}.

El agente etiológico más frecuente de las neumonías bacterianas fue *S. pneumoniae* al igual que ocurre en la población inmunocompetente, donde es responsable del 9,6% al 48,8% de las neumonías^{132-134,136,138,139,347}. En esta serie, el 38,9% de las neumonías bacterianas en las que se conoció el microorganismo causal estuvieron causadas por este agente.

La infección neumocócica es más frecuente en los pacientes con infección por el VIH que en el resto de la población, con una tasa de ataque 6,8 veces superior^{59,163}, similar a la de pacientes con mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica³⁴⁸ y superior a la de adultos esplenectomizados o con anemia falciforme^{349,350}. La incidencia de neumonía neumocócica entre los pacientes con sida se estima que es de 5,5 a 17,5 veces superior a las de la población general^{59,95} y la de bacteriemia por *S. pneumoniae* unas 100 veces más elevada⁶². Esta incidencia superior es aplicable a todos los estratos de CD4+, pero como es esperable aumenta a medida que estos disminuyen³⁵¹. Además, la enfermedad neumocócica asociada a la infección por el VIH, muestra tasas elevadas de enfermedad invasiva recurrente o de reinfección^{62,150}.

El 48,6% de las cepas de neumococo mostraron una sensibilidad disminuida a la penicilina, lo cual se ajusta a la proporción de resistencia a penicilina observada en los neumococos aislados en nuestro país^{352,353}. Los datos existentes en cuanto a la relación entre la infección por el VIH y la resistencia a la penicilina del neumococo es contradictoria. Mientras algunos autores^{354,355} aseguran una frecuencia mayor de resistencia en los pacientes con infección por el VIH, siendo esta última un factor asociado de forma independiente a la infección por cepas resistentes de neumococo³⁵⁶, otros no hallan esta relación. Entre éstos se encuentran dos estudios realizados en nuestro país. En ellos al igual que se sugiere en nuestro estudio, la prevalencia de infección por neumococo resistente es elevada y superponible en los pacientes con y sin infección por el VIH^{357,358}.

Pseudomonas aeruginosa fue la segunda causa de neumonía bacteriana en nuestra serie, siendo responsable del 18,9% de los casos. Este microorganismo es un patógeno de escasa frecuencia entre las neumonías de adquisición comunitaria en la población general, suponiendo el 0,5% entre 2.458 casos de neumonías de adquisición comunitaria sin criterios de gravedad con diagnóstico etiológico^{132,134,136,138,140,142,204,347,359-365}. La presencia de *P. aeruginosa* en la literatura se relaciona con la existencia previa de bronquiectasias u otras enfermedades pulmonares crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la fibrosis quística. Otros factores con los que se ha relacionado han sido el tratamiento previo antimicrobiano, las neoplasias malignas, la neutropenia y la ventilación mecánica³⁶⁶. La infección por el VIH constituye también un factor predisponente para el padecimiento de esta neumonía.

Aunque desde el principio de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida se han descrito infecciones por este microorganismo³⁶⁷⁻³⁶⁸, éstas eran consideradas una complicación poco frecuente, y en cualquier caso terminal del paciente con sida. Sin embargo a lo largo de la década de los noventa esta situación ha comenzado a

cambiar por razones no totalmente esclarecidas y *P. aeruginosa* se ha reconocido como un patógeno a considerar en los pacientes con infección por el VIH^{151,175,369-382}. Dado que estas infecciones ocurren de manera fundamental en pacientes gravemente inmunodeprimidos, una de las razones posibles del aumento de su frecuencia en los últimos años ha podido ser debida al mejor tratamiento antirretroviral y a la prevención y tratamiento precoz de complicaciones infecciosas y no infecciosas, lo cual ha condicionado una mayor supervivencia del paciente con infección por el VIH. A ello deben añadirse como factores condicionantes la aplicación de múltiples medidas agresivas como la administración de antimicrobianos o el uso de catéteres intravenosos.

El espectro de las infecciones por *P. aeruginosa* en el enfermo con infección por el VIH tampoco es universal sino que se concentra en infecciones del aparato respiratorio e infecciones asociadas a catéteres endovasculares centrales, con o sin bacteriemia concomitante. En el caso concreto de las neumonías, su frecuencia se encuentra entre el 0% y el 18%^{31,64,79,102,106,111,122,124}.

La tercera etiología de las neumonías bacterianas fue *H. influenzae* que causó un total de 26 neumonías bacterianas, un 13,7%. Esta frecuencia concuerda con la referida en otras series publicadas de neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH, donde del 15% al 27% de las mismas^{31,64,79,102,106,111,122,124} están causadas por este microorganismo. *H. influenzae* es una causa frecuente de neumonía en niños, donde tiene una incidencia anual de 43,8/100.000 habitantes²³⁶. En adultos la enfermedad invasiva por este microorganismo es rara, con una incidencia anual de 0,4 a 1,7/100.000 habitantes³⁸³⁻³⁸⁵, afectando principalmente a los ancianos y a pacientes con enfermedades subyacentes^{236,384-388}. Algunos estudios recientes han comunicado una incidencia creciente de esta infección en adultos jóvenes, y esta circunstancia se ha atribuido entre otras razones a la emergencia de la infección por el VIH³⁸³. La incidencia de enfermedad invasiva por

esta bacteria en individuos entre 20 y 49 años con sida es 100 veces superior a la que existe en el segmento de la población general incluido en este intervalo de edad³⁸³. A pesar de esta frecuencia considerable poco se conoce sobre la forma clínica de esta neumonía.

Rhococcus equi es un bacilo aerobio grampositivo que ocasiona infecciones fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos y que se está aislando cada vez con mayor frecuencia en pacientes con infección por el VIH. La infección pulmonar es la localización más frecuente de esta enfermedad^{389,390}. Se han comunicado pequeñas series y casos aislados de infección por esta bacteria en pacientes con infección por el VIH^{128-131,389}. Sin embargo, en ninguna de las series publicadas de neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH figura *R. equi* como causa de las mismas^{31,64,79,102,106,111,122,125}. Nuestra serie de neumonías de adquisición comunitaria, ofrece como novedad respecto a otras anteriores la presencia de esta bacteria dentro del espectro de las etiologías de las neumonías en los pacientes con infección por el VIH. En nuestro estudio, *R. equi* constituyó la cuarta causa de neumonía bacteriana, ocasionando el 6,3% del total de episodios con diagnóstico etiológico. Varias consideraciones pueden hacerse al respecto.

En primer lugar, la existencia de neumonías por *R. equi* en nuestra serie confirma su papel dentro de la etiología de las neumonías de adquisición comunitaria en los pacientes con infección por el VIH, como cabía esperar a partir de los casos referidos de forma aislada en la literatura.

En segundo lugar, llama la atención la frecuencia con que está representada en el presente estudio, y su ausencia en los previamente publicados. Dos explicaciones podrían justificarlo. Por una parte, puede que existan variaciones geográficas en cuanto a la incidencia de esta infección, aunque algunos de los estudios de neumonías bacterianas publicados corresponden a las mismas zonas donde se han documentado casos de

infección por *R. equi*. Un segundo aspecto a tener en cuenta es la temporalidad. El estudio que nosotros presentamos, constituye la serie publicada cuyos casos han sido incluidos más recientemente^{31,64,79,102,106,111,122,125}, lo cual ha podido influir en la detección de casos de neumonías por *R. equi* en un doble sentido, que estemos asistiendo a una mayor incidencia real de infecciones por *R. equi* o bien que exista una sensibilización mayor sobre esta posible etiología que aumente la sospecha clínica y consiguientemente mejore el rendimiento diagnóstico. Aunque *R. equi* es una bacteria que crece bien en los medios bacteriológicos de rutina en 24-72 horas, con frecuencia su identificación es errónea ya que puede parecerse a difterioides en tinciones y cultivos de muestras respiratorias y ser considerado contaminante respiratorio, o que, dado que contiene ácidos micólicos en su pared, puede teñirse débilmente con tinciones ácido-alcohol resistentes, confundiendo con micobacterias^{391,392}. Al menos dos de los pacientes con neumonía por *R. equi* habían recibido tratamiento tuberculostático en los meses previos al diagnóstico de ésta, en base a una tinción positiva para bacilos ácido alcohol resistentes en muestras respiratorias, en las que el cultivo en medio de Lowenstein no mostró crecimiento de micobacterias. Por este motivo es importante subrayar la conveniencia de comunicar la sospecha diagnóstica al microbiólogo clínico para una correcta identificación de esta bacteria.

La neumonía estafilocócica primaria es un proceso que afecta mayormente a personas de edad avanzada, con frecuencia con enfermedades crónicas^{393,394}. En los episodios de epidemias de gripe afecta con más frecuencia a personas jóvenes y previamente sanas³⁹⁵, motivado porque la infección viral, al destruir el epitelio ciliado superficial, deja vulnerable la superficie bronquial a una infección bacteriana secundaria. En cualquier caso, *S. aureus* no es un agente frecuente en las neumonías adquiridas en la comunidad, suponiendo el 1,7% entre los 2145 casos con diagnóstico etiológico^{132,134,136,138,140-142,204,254,347,359-365}. Su frecuencia aumenta en las neumonías

comunitarias graves^{182,207-210,396-398}. En los pacientes con infección por el VIH la frecuencia de las neumonías por *S. aureus* es mayor, ocasionando del 1% al 23% de las neumonías bacterianas^{31,64,79,102,106,111,122,125,399}, un 5,7% en nuestro estudio. Esta neumonía es generalmente de adquisición comunitaria y al igual que *P. aeruginosa* aparece en pacientes con inmunodepresión avanzada, con una mediana de CD4+ de 40/ μ l en el presente estudio. Levine *et al.*³⁹⁹ comentan que esta neumonía ocurre con frecuencia concomitantemente a otros procesos respiratorios como la neumonía por *P. carinii*. Nosotros no hemos encontrado esta relación. Tan sólo en una ocasión, *S. aureus* fue aislado junto a otro microorganismo, *P. aeruginosa*, lo que determina una frecuencia de neumonías por *S. aureus* polimicrobianas equiparable al global de la serie.

Las neumonías de adquisición comunitaria causadas por estreptococos diferentes al neumococo son poco frecuentes en la población general, aumentando su frecuencia en las neumonías que ocurren en residencias de ancianos donde alcanzan el 7%^{132,400}. *Streptococcus* grupo *viridans* es una agente poco frecuente como causa de neumonías, que afecta sobre todo a personas con enfermedades pulmonares crónicas o ancianas⁴⁰¹⁻⁴⁰³. En los pacientes con infección por el VIH también es una patología poco frecuente, con una representación pequeña o nula en la mayoría de las series que oscila entre el 0%-13,6%. Generalmente, su frecuencia se encuentra en torno al 3%^{30,63,64,95,104,111,123-125}, similar a la frecuencia encontrada en este trabajo, un 4,2%. La mayoría de las veces en otros estudios no se hace referencia a la incidencia concreta de *S. viridans*, sino que esta etiología se engloba como *Streptococcus* spp. diferente de neumococo.

Uno de cada cuatro pacientes con neumonía bacteriana con diagnóstico etiológico tuvo una neumonía por un bacilo gramnegativo. Estos microorganismos están representados con mayor frecuencia que en las series de neumonías de adquisición comunitaria de la población general, donde producen algo más del 5% de los casos,

ocurriendo generalmente en pacientes con enfermedades subyacentes, entre las que destaca la obstrucción crónica al flujo aéreo^{132,134,136,138,140-142,204,254,347,359-365}.

Tras *P. aeruginosa*, las enterobacterias *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* fueron los principales bacilos gramnegativos al igual que ocurre en la población general.

Bajo la denominación de neumonía atípica se agrupa a un número variables de entidades que a pesar de tener una etiología distinta comparten una serie de manifestaciones clínicas: presentación habitualmente subaguda de fiebre sin escalofríos, síntomas respiratorios poco llamativos y manifestaciones extrapulmonares más prominentes. Este cuadro estaría en contraposición con la neumonía típica causada por *S. pneumoniae*. Diferentes agentes etiológicos han sido clásicamente productores de neumonías atípicas entre los que se encuentran *M. pneumoniae*, *C. burnetii*, *C. pneumoniae* e infecciones víricas. Hoy en día, no se considera atípica a la neumonía por *L. pneumophila*, responsable de una cuadro clínico claramente diferenciable de la neumonía atípica y en ocasiones superponible al de la neumocócica²³⁴. Estas etiologías no han sido estudiadas de forma sistemática en las neumonías comunitarias de los pacientes con infección por el VIH, planteándonos al inicio de este estudio, si esta pudiera ser la causa de su baja incidencia en la mayoría de las series.

No parece que los enfermos con infección por el VIH tengan un riesgo superior al del resto de la población de padecer neumonías por *M. pneumoniae*, al igual que ocurre con otros grupos de inmunodeprimidos³³². Tan sólo ocho enfermos, un 4,2% del total de neumonías bacterianas con diagnóstico etiológico, presentaron esta neumonía. Esta proporción es inferior a la observada en la mayoría de los estudios sobre neumonías de adquisición comunitaria en la población general, donde este microorganismo se encuentra generalmente entre las tres primeras etiologías^{135-142,347}.

La incidencia de *C. burnetii* como causa de neumonía de adquisición comunitaria en los pacientes inmunocompetentes depende fundamentalmente del área geográfica estudiada, siendo su contribución a la etiología de estas neumonías muy variable. En algunos estudios constituye la causa más frecuente de neumonías mientras en otros no está representada^{134,135}. Tres pacientes presentaron una neumonía por *C. burnetii* en nuestro trabajo. Sin embargo, en el resto de las series publicadas de neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH nunca había sido descrito ningún caso. Las publicaciones que tratan la infección por *C. burnetii* en los pacientes con infección por el VIH son escasas y contradictorias. Montes *et al.*⁴⁰⁴ observaron una incidencia de fiebre Q en estos enfermos equiparable a la de la población de la provincia donde se realizó el estudio. Por el contrario, Raoult *et al.*⁴⁰⁵ en un estudio de seroprevalencia objetivaron una prevalencia de anticuerpos frente a *C. burnetii* y de episodios sintomáticos de fiebre Q superior a la de un grupo control no infectado por el VIH. En nuestro entorno la fiebre Q es una enfermedad frecuente, constituyendo la primera causa de síndrome febril de duración intermedia, por lo que no resulta sorprendente que se encuentre entre las causas de neumonías comunitarias en los pacientes con infección por el VIH. En cuanto a las formas clínicas de esta infección hay pocos datos al respecto. En un estudio de 10 casos de fiebre Q en pacientes con infección por el VIH se concluye que la forma de presentación de esta rickettsiosis no difiere de la observada en el resto de la población⁴⁰⁶.

Aunque inicialmente los hallazgos otorgaban a *L. pneumophila* un papel predominante en la etiología de las neumonías en los pacientes con infección por el VIH, posteriormente se observó que esta relación era poco importante y que, generalmente, en los casos descritos se asociaba a otro patógeno pulmonar, fundamentalmente *P. carinii*²⁷. Los estados de inmunodepresión, como el uso de corticoides o de otros inmunosupresores, constituyen un factor de riesgo de la legionelosis, sin embargo el sida no está claramente

asociado a esta patología⁴⁰⁷. Tan sólo un paciente presentó una legionelosis en este estudio, lo que supone una frecuencia del 0,5%.

Desafortunadamente, no pudieron realizarse estudios serológicos para el diagnóstico de *C. pneumoniae*, por lo que no podemos analizar la importancia de esta etiología en nuestro medio. Otro inconveniente de este estudio ha sido no utilizar de forma sistemática la determinación de antigenuria de *L. pneumophila* con lo que se podría haber aumentado la sensibilidad para la detección de legionelosis.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

El 22% de las neumonías bacterianas fueron bacteriémicas, lo cual entra dentro del intervalo observado en otros estudios, en los que se detecta bacteriemia en el 10%-27% de los casos de neumonía bacteriana en pacientes infectados por el VIH^{106,109,122,133}. Esta proporción es superior a la encontrada en la población inmunocompetente^{183,408}. Es importante subrayar la elevada frecuencia con la que algunas etiologías cursaron con bacteriemia, como es el caso de *S. pneumoniae* donde se detectó ésta en el 48,6% de los casos, y *S. viridans*, *R. equi*, *S. aureus* y *E. coli* que fueron bacteriémicas en más del 60% de los casos cada una. Esta mayor frecuencia de bacteriemias era conocida, fundamentalmente en relación a la neumonía neumocócica^{61,150} y a la causada por *P. aeruginosa*¹⁵¹, sin embargo no había sido referida en relación al resto de etiologías aquí comentadas.

El cultivo de esputo ha sido una técnica útil en el diagnóstico de las neumonías bacterianas en nuestra serie, ya que ha tenido una sensibilidad similar a la de las técnicas fibrobronoscópicas, un 34,5%. Sin embargo, al ser una muestra de fácil obtención, se ha realizado en un elevado número de pacientes con lo que aportó un diagnóstico etiológico

en 108 pacientes con neumonía bacteriana. La sensibilidad de la combinación de la tinción de Gram y del cultivo en la población inmunocompetente oscila entre el 7,5% al 60%^{156,183,409-411}. El cultivo de esputo identificó el mismo microorganismo que el aislado en sangre en 24 de los 25 pacientes en los que ambas muestras fueron diagnósticas. Además, en los dos pacientes con cultivos de esputo y de líquido pleural positivos, los aislamientos de ambas muestras también fueron concordantes. Si tomamos como patrón oro para el diagnóstico etiológico de las neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH los aislamientos en muestras estériles, en nuestro caso sangre y líquido pleural, puesto que no se realizó ninguna biopsia pulmonar abierta, observamos que la concordancia entre los aislamientos de muestras estériles y de esputo fue del 96,3%.

La relación entre los hallazgos microbiológicos en las muestras de esputo y aquellas tomadas mediante fibrobroncoscopia fue también buena. En el 87,5% de los casos se aisló el mismo microorganismo en ambos tipos de muestras. Jiménez *et al.*¹⁶⁷, constataron que el cultivo de esputo era siempre concordante con el cultivo del lavado broncoalveolar en neumonías de adquisición comunitaria, aunque la sensibilidad del primero era inferior.

A pesar de que la utilización de las muestras de esputo en el diagnóstico de las neumonías bacterianas ha sido ampliamente debatida, en nuestra experiencia el esputo ha mostrado una notable utilidad en el diagnóstico de las neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH, entre otros motivos, por la buena disponibilidad y fácil realización de esta técnica, que pudo ser realizada en la mayoría de los enfermos de este estudio, su buena relación con los aislamientos de muestras estériles y su aceptable sensibilidad. La sensibilidad de la técnica fue superior en otros estudios realizados en inmunodeprimidos¹⁷⁰. Probablemente ésta pudiera mejorarse con una la instrucción del paciente por parte del personal sanitario para una toma correcta de la muestra, lo cual

supondría un mayor número de muestras representativas. Un transporte precoz de la muestra al laboratorio también ayudaría a una mayor rentabilidad diagnóstica⁴⁰⁹.

La sensibilidad de las muestras obtenidas mediante técnicas de fibrobroncoscopia se situó en torno al 33% en cada una de las muestras (cepillado telescópico ocluido, lavado broncoalveolar, biopsia transbronquial y broncoaspirado). Esta sensibilidad es inferior a la descrita en otros estudios de neumonías de adquisición comunitaria en la población general^{172,183}.

La sensibilidad del estudio mediante cepillo telescópico ocluido es variable y oscila entre un 22% y un 70%^{167,183,412}. A pesar de la modesta sensibilidad de la técnica obtenida en el presente trabajo, ésta permitió modificar el tratamiento antimicrobiano en cuatro de los seis casos en que se consiguió un diagnóstico etiológico gracias a la misma, un caso de neumonía por *R. equi*, dos casos de neumonía por *P. aeruginosa* y un caso de neumonía por *H. influenzae* y *P. carinii*.

El lavado broncoalveolar tuvo una sensibilidad del 36%. Esta es inferior a la de otros estudios realizados en inmunocompetentes¹⁷², sin embargo, es similar o incluso algo superior a la de un estudio llevado a cabo en pacientes con infección por el VIH, sobre todo si se tiene en cuenta que todos los pacientes de nuestro estudio estaban recibiendo tratamiento antimicrobiano¹²⁷. En cinco de los 11 enfermos en que esta técnica fue diagnóstica se modificó el tratamiento antimicrobiano a partir de los resultados obtenidos. La etiología en estos casos fue: un caso de *P. aeruginosa*, un caso de *S. pneumoniae*, un caso de *Salmonella* spp., un caso de *R. equi* y un caso de neumonía polimicrobiana causada por *S. pneumoniae* y *P. carinii*.

La sensibilidad de la biopsia transbronquial fue del 33,3% para un número escaso de pacientes en los que se realizó. En los dos casos en que fue diagnóstica se había llegado al diagnóstico etiológico mediante otras técnicas (broncoaspirado, lavado broncoalveolar o

cepillo telescópico ocluido). Según estos datos, no parece una técnica de primera elección en el diagnóstico de las neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH aunque deben hacerse varias consideraciones. En primer lugar, esta afirmación sería aplicable a las neumonías bacterianas, su utilidad en el resto de etiologías no bacterianas no ha sido analizada, de hecho es en estas etiologías donde se recomienda la realización de esta prueba¹⁷⁶. Por otra parte, estas conclusiones quedan matizadas por el escaso número de pacientes en que se realizó la técnica. Es posible que al aumentar el tamaño de la muestra la rentabilidad de la técnica variara.

Entre las técnicas invasivas, en nuestra experiencia la punción aspirado pulmonar ha sido de especial utilidad, mostrando la sensibilidad más alta, un 61,1%. La rentabilidad diagnóstica de esta técnica en pacientes inmunocompetentes oscila entre el 60% y el 90% en neumonías bacterianas de adquisición comunitaria^{181,413,414} y al igual que ocurre con otras técnicas invasivas, su sensibilidad se reduce en los pacientes que han realizado tratamiento antibiótico previo a la punción^{181,415}. En un estudio realizado en pacientes con sida se llegó a un diagnóstico etiológico en el 57% de los casos¹⁷⁸. Además de su elevada sensibilidad, esta técnica ofrece como ventajas una especificidad del 100%¹⁷⁸ si se realiza de forma cuidadosa para eliminar los contaminantes de la piel y su disponibilidad para ser realizada en la cabecera del enfermo.

En nuestro estudio hay que añadirle otro aspecto favorable como ha sido el diagnóstico de etiologías polimicrobianas, cuatro en concreto, una de las cuales fue debida a tres microorganismos, *P. aeruginosa*, *R. equi* y *C. albicans*, y otras dos a patógenos con tratamientos antimicrobianos divergentes, como fueron una causada por *P. aeruginosa* y *S. viridans* y otra por *H. influenzae* y *P. carinii*.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

1. Síntomas y signos de las neumonías bacterianas.

En este estudio, las manifestaciones clínicas de las neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH no fueron diferentes a las referidas en pacientes inmunocompetentes con neumonías de adquisición comunitaria, incluida la duración de los síntomas previa al ingreso que fue ligeramente superior a 4 días^{106,136}. El comienzo agudo de los síntomas, la presencia de fiebre, tos, expectoración purulenta, dolor torácico y disnea son los datos que se han observado en la mayoría de los pacientes de los diferentes estudios, incluido el aquí presentado^{42,106,125,146-149}. De ellos, la instauración aguda de los síntomas, la presencia de expectoración purulenta y el dolor torácico de características pleuríticas son los síntomas que caracterizan la clínica de este proceso, en contraposición a la tuberculosis y la neumonía por *P. carinii*¹⁴⁷.

La afectación séptica extrapulmonar fue infrecuente en nuestro estudio, ocurriendo tan sólo en el 2,2% de las neumonías bacterianas de adquisición comunitaria. Sin embargo, es importante considerar y evaluar la presencia de síntomas extrapulmonares en el curso de una neumonía bacteriana, puesto que el diagnóstico y localización de focos sépticos extrapulmonares pueden tener implicaciones en el tipo, dosis y duración del tratamiento antimicrobiano. Este fue el caso de los tres episodios de osteomielitis y los casos de meningitis y de endocarditis mitral asociados a la neumonía bacteriana diagnosticados en este trabajo.

2. Otras enfermedades concomitantes.

La considerable frecuencia con la que fueron diagnosticados otros eventos oportunistas durante la hospitalización, un 33,2%, merece varias consideraciones. Por una parte, es un hecho que traduce el notable grado de deterioro inmunológico en el que se encontraban la mayoría de los pacientes con neumonía bacteriana. Otro aspecto que se deriva de este dato, es la importancia de un elevado grado de alerta por parte del clínico responsable del enfermo, que permita la detección de síntomas nuevos no atribuibles a la neumonía bacteriana y la consiguiente aplicación de las exploraciones complementarias oportunas para el diagnóstico de otros eventos diferentes a la neumonía que motivó el ingreso. La existencia de varios procesos oportunistas de forma concomitante en las fases finales de la infección por el VIH es un hecho frecuente, como se observa en estudios de autopsias de pacientes con infección por el VIH, en los que el 70% al 85% de los mismos presentaron dos o más eventos oportunistas en el momento en que fallecieron^{36,38}.

3. Hallazgos analíticos.

Tan sólo un 21,7% de los pacientes presentaron leucocitosis, con una mediana de leucocitos de 5.110, similar a la observada por otros previamente⁸¹. Algunos autores comentan que la leucocitosis con predominio de formas inmaduras es frecuente en los pacientes con neumonía bacteriana y una infección por el VIH poco evolucionada, hecho que ocurre en el 50% al 90% de los casos. No obstante, en los pacientes con una enfermedad avanzada, situación en la que se encontraban la mayoría de nuestros enfermos, no suele existir una leucocitosis absoluta, aunque el recuento de glóbulos blancos puede ser superior al existente de forma basal^{148,149}. Puesto que en este estudio no se disponía del recuento basal de los pacientes, esta afirmación no ha podido ser confirmada. La presencia de leucocitosis no es un hecho diferencial de la neumonía bacteriana en pacientes con

infección por el VIH respecto a la neumonía por *P. carinii* o la tuberculosis y ocurre en las tres patologías en una frecuencia superponible¹⁴⁷.

La leucopenia fue más frecuente que la leucocitosis y ocurrió en el 41,9% de los casos. Aunque este hallazgo es un factor de mal pronóstico en la neumonías de adquisición comunitaria en los pacientes inmunocompetentes^{205,214}, nosotros no lo hemos confirmado para los pacientes con infección por el VIH. Por este motivo pensamos que esta situación de leucopenia no debe ser secundaria en todos los casos al proceso séptico bacteriano sino que probablemente ya estuviera presente antes del episodio de neumonía, pudiendo estar relacionada con la propia infección por el VIH o con los fármacos mielotóxicos que estos enfermos con frecuencia reciben.

El 6,7% de los pacientes con neumonía bacteriana presentaron neutropenia. Ninguna etiología se asoció a la presencia de neutropenia, aunque cabe destacar que 13 de los 15 casos en los que se conoció la etiología fueron causados por *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* o *H. influenzae*.

4. Manifestaciones radiológicas.

Las neumonías bacterianas cursaron de manera fundamental como una ocupación del espacio aéreo segmentaria o lobar. Sin embargo, es importante subrayar que un 23,1% de los pacientes tuvieron una afectación radiológica bilateral, proporción que fue incluso superior en otras series, llegando en un estudio al 50%^{28,59,111,125,147,149}. La frecuencia con la que las neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH sobrepasan la extensión de un lóbulo pulmonar es superior a la observada en los pacientes inmunocompetentes¹⁴⁵, no obstante no todas las etiologías se comportan de igual modo. Así, las neumonías neumocócicas y aquellas causadas por *R. equi* y *S. viridans* tuvieron una afectación lobar en la mayoría de los casos, 68,9%, 83,3% y 75% respectivamente. Sin

embargo, otras etiologías tuvieron una afectación multilobar con mayor frecuencia, como fueron *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *H. influenzae*, que cursaron de esta forma en el 47%, 54,5% y 65,4% de los casos.

A pesar de que las neumonías neumocócicas tienen fundamentalmente un patrón radiológico alveolar lobar, la proporción de pacientes con afectación bilateral y/o intersticial es superior a la observada en los pacientes no infectados por el VIH, en los que se observa este patrón tan sólo en el 11% de los casos^{104,416}.

Desde el punto de vista anatomopatológico, una cavitación es un espacio relleno de gas, con o sin líquido, dentro de una zona de consolidación pulmonar, o una masa o nódulo producido por la exclusión de una parte de la lesión del árbol bronquial y es el resultado final de un proceso necrótico⁴¹⁷. La cavitación en la radiografía de tórax de los pacientes con infección por el VIH puede ser secundaria a numerosas complicaciones pulmonares, entre las que se encuentran neoplasias primarias y metastásicas, infecciones bacterianas, fúngicas o protozoarias, embolismos e infartos pulmonares. Una causa importante de cavitación en los pacientes con infección por el VIH son las bacterias no micobacterias, como se observa en una serie de 22 casos de cavitaciones pulmonares en pacientes con infección por el VIH, en los que el 50% correspondieron a neumonías bacterianas, el 27% a tuberculosis pulmonar, el 13,6% a infecciones fúngicas y 9% a neumonías por *P. carinii*⁴¹⁸. El 13% de las neumonías bacterianas del presente estudio cursaron con cavitación. A este respecto merece la pena hacer varios comentarios.

En primer lugar, la etiología de las neumonías que cursaron con cavitación fue muy diversa, sin embargo es importante subrayar la frecuencia con la que determinadas etiologías se cavitaron. En más del 30% de las neumonías por *P. aeruginosa*, *R. equi*, *S. viridans*, *K. pneumoniae* y *S. aureus* se constató un área pulmonar cavitada, llegando en las neumonías por *R. equi* al 58,3% de las mismas. Otras neumonías causadas por otros

microorganismos como neumococo y *H. influenzae* presentan una menor frecuencia de cavitaciones⁴¹⁷, un 5,5% y un 8,8%, respectivamente, en nuestro estudio.

En segundo lugar, la proporción de neumonías cavitadas de este trabajo es algo superior a la referida en otras publicaciones, en los que esta complicación radiológica ocurre en el 1% al 6% de los casos de neumonía bacteriana^{111,122,147}. Uno de los factores que han podido contribuir a este hecho ha sido las diferencias etiológicas. La presencia de neumonías causadas por *R. equi*, no existentes en los otros trabajos, y una proporción superior de neumonías por *P. aeruginosa*, *S. viridans* y *S. aureus*, etiologías que, como se ha mencionado, se cavitan con frecuencia puede haber condicionado esta mayor número de cavitaciones.

Por último y dado que la presencia de cavitaciones es menos frecuente en micobacteriosis pulmonares de pacientes gravemente inmunodeprimidos, *R. equi*, *P. aeruginosa* y *S. aureus* deben ser siempre considerados como patógenos potenciales en cualquier paciente con sida evolucionado y una neumonía cavitada.

La presencia de derrame pleural ocurre en el 12% al 16% de los casos de neumonía bacteriana en pacientes con infección por el VIH^{111,122}. En nuestro estudio se observó en el 13,2% de los casos de neumonía bacteriana de adquisición comunitaria, correspondiendo a un empiema un tercio de los mismos. La etiología de las neumonías que cursaron con derrame pleural fue, al igual que ocurría con las cavitaciones, diversa aunque destaca la frecuencia relativa con la que las neumonías estafilocócicas y las causadas por *R. equi* se complicaron con derrame pleural. La mayor parte de los empiemas fueron causados por cocos gram positivos, predominando *S. viridans* y *S. aureus*. No obstante, la presencia de empiema fue infrecuente en las neumonías neumocócicas ocurriendo tan sólo en un 1,3%, a pesar de que las colecciones paraneumónicas no complicadas se observaran en el 17,6% de los casos.

La incidencia de neumotórax espontáneo en los pacientes con infección por el VIH es superior a la de la población general⁴¹⁹⁻⁴²². Su causa más frecuente en pacientes con sida es la neumonía por *P. carinii*^{423,424}. No obstante, han sido descritos casos de neumotórax espontáneo en pacientes con sida en relación a infecciones por otros agentes como *T. gondii*, micobacterias y bacterias piógenas, entre otros⁴²⁵⁻⁴²⁷. En nuestro medio, probablemente motivado por unas características epidemiológicas particulares y fundamentalmente debido a la elevada prevalencia de tuberculosis y del uso de drogas por vía parenteral, la etiología del neumotórax espontáneo es diferente a la de otros países. En un estudio de 100 casos de neumotórax espontáneo realizado en Andalucía, la etiología más frecuente fue la bacteriana, responsable del 35% de los episodios, seguida por *P. carinii*, que ocasionó el 32% de los casos y *M. tuberculosis* causante del 19% de los neumotórax⁴²⁸. En el presente estudio un 2,8% de los pacientes con neumonía bacteriana de adquisición comunitaria, presentaron un neumotórax espontáneo. En cuanto a la etiología de la neumonías bacterianas que se acompañan de neumotórax cabe destacar *P. aeruginosa* y *S. aureus*, aunque también existen casos debidos a *R. equi*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y bacterias anaerobias⁴²⁸.

Como conclusión, en relación a las manifestaciones radiológicas de las neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH, y en general con el global de enfermedades pulmonares de estos enfermos, cabe mencionar que aunque ciertas características radiológicas puedan sugerir un determinado diagnóstico etiológico, no existen hallazgos patognomónicos. Además los hallazgos radiológicos de una misma etiología pueden ser muy polimorfos. Es por ello que en estos enfermos, aunque las características radiológicas puedan orientar el tratamiento antimicrobiano empírico inicial, es necesario realizar los estudios microbiológicos oportunos para la consecución de un diagnóstico etiológico que permita un tratamiento específico de la neumonía.

CARACTERÍSTICAS DE LAS NEUMONÍAS POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*, *RHODOCOCCUS EQUI* Y *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

1. Características de las neumonías por *Haemophilus influenzae*.

La inmunidad frente a *H. influenzae* tipo b depende de la actividad opsonizante del suero y de los anticuerpos bactericidas⁴²⁹. Estos anticuerpos se detectan en el 95% de los niños mayores de 5 años⁴³⁰. Los anticuerpos frente a cepas no tipables de *H. influenzae* también son protectores en casos de otitis media⁴³¹. Se ha sugerido que una posible causa de infección por *H. influenzae* tipo b en adultos en ciertas circunstancias, como son la edad avanzada o las enfermedades subyacentes, podría ser un deterioro o una pérdida de los anticuerpos protectores^{386,388}.

La relación entre determinadas infecciones bacterianas y el deterioro inmunocelular asociado a la infección por el VIH ha sido referida con anterioridad en relación con otros microorganismos, como *P. aeruginosa*^{371,378,432}. Esta relación, que no había sido estudiado previamente en relación a *H. influenzae*, puede aplicarse a las neumonías causadas por esta bacteria, dado que la mayoría de los pacientes estaban gravemente inmunodeprimidos, presentando más de dos tercios de los enfermos menos de 100 linfocitos CD4+/ μ l.

En estudios previos, el antecedente de uso de drogas por vía parenteral como factor de riesgo para la infección por el VIH se ha relacionado con la aparición de la neumonía por *H. influenzae*, aunque esta asociación nunca ha sido probada. En este estudio hubo una elevada proporción de pacientes con antecedentes de este hábito tóxico, pero ésta es similar a la observada en el global de pacientes con infección por el VIH de nuestro país⁴³³. El diseño de este estudio no obstante, no permite concluir si la neumonía por *H. influenzae* es más frecuente en pacientes que tienen como conducta de riesgo para la infección por el

VIH el uso de drogas por vía parenteral que en los paciente con otra categoría de transmisión.

Las características clínicas de la neumonía por *H. influenzae* en los pacientes con infección por el VIH no ha sido bien descrita. Schlamm *et al.*³⁸⁷, en un estudio retrospectivo de 34 pacientes, en los que sólo 27 tenían una infección cierta por *H. influenzae*, observaron que los síntomas eran similares a los de la neumonía bacteriana piógena en la población general. Otros autores han descrito una forma subaguda de neumonía por *H. influenzae* similar a la neumonía por *P. carinii*. Se han comunicado asimismo casos aislados en pacientes adultos con inicio subagudo y curso fulminante⁴³⁴. En nuestro estudio, los pacientes tuvieron predominantemente una forma de presentación típica con tos, expectoración purulenta y disnea. No obstante, la duración media de los síntomas previos al ingreso fue muy variable, presentando un 32,2% de los pacientes una clínica subaguda, la cual se relacionó con un grado de inmunodepresión superior.

La neumonía por *H. influenzae* tuvo principalmente dos patrones radiológicos, uno que consistía en un infiltrado alveolar lobar y el otro en una afectación bilateral intersticial. Aunque este último patrón también se ha descrito en pacientes inmunocompetentes⁴³⁵, se observa con una frecuencia superior en la presente serie, reflejando posiblemente una respuesta inflamatoria alterada.

La mortalidad debida a neumonías por *H. influenzae* en la población general oscila entre un 10% y un 42%, teniendo la mayoría de los estudios una mortalidad en torno al 30%^{236,384-388,435-437}. En el grupo de edad entre 18 y 39 años, en el que se encontraban la mayoría de nuestros pacientes, la mortalidad por esta neumonía es del 14%³⁸⁴, similar a la encontrada en este estudio, por lo que se puede concluir que a pesar de que este microorganismo afecta a pacientes con infección por el VIH gravemente inmunodeprimidos, su mortalidad no es superior a la observada en la población general.

2. Características de las neumonías por *Rhodococcus equi*.

La primera infección por *R. equi* en humanos se describió en 1967. A partir de entonces se han ido comunicando casos de infección por este microorganismo en pacientes, generalmente inmunodeprimidos y, en la última década, con sida. La mayoría de los datos conocidos en relación a la respuesta inmune frente a la infección por *R. equi* provienen de estudios en caballos. En éstos, parece depender tanto de la inmunidad humoral como celular, aunque la contribución relativa de cada una de ellas es controvertida. En humanos, la mayoría de las infecciones se han asociado con un déficit de la inmunidad humoral, aunque hay pocos datos experimentales a este respecto³⁸⁹.

La neumonía es la manifestación más frecuente de esta infección ocurriendo en el 77% de los casos^{129,389}. Es una infección que aparece en pacientes generalmente muy deteriorados desde el punto de vista inmunológico, como se confirma en este estudio, en el que la mediana de linfocitos CD4+ fue de 15/ μ l y en el que todos los pacientes habían presentado previamente un evento diagnóstico de sida. En relación al resto de características basales de los enfermos no se observaron diferencias con el resto de neumonías bacterianas.

La forma clínica de la neumonía fue fundamentalmente típica, con fiebre, tos y dolor de características pleuríticas en la gran mayoría de los casos, aunque con frecuencia la forma de presentación fue subaguda, con una duración de los síntomas previa al ingreso superior a 8 días en la mitad de los casos. La repercusión sobre la función respiratoria ha sido escasa en nuestros enfermos, no teniendo ningún paciente insuficiencia respiratoria.

Aunque se ha comentado en la literatura que los pacientes con neumonía por *R. equi* tienen casi siempre una afectación séptica extrapulmonar³⁸⁹, ninguno de nuestros pacientes la presentó, lo cual podría estar en relación con el pequeño tamaño muestral.

También ha sido descrita con anterioridad la frecuencia de bacteriemias en pacientes inmunodeprimidos con infección por *R. equi*^{389,438}. En nuestro estudio la neumonía por *R. equi* se acompañó de bacteriemia en una proporción superior a la observada en el resto de etiologías, en un 66,6%.

Desde el punto de vista radiológico pueden hacerse varias observaciones. En primer lugar, como se ha referido en otros estudios^{129,130,389}, se trata de una neumonía localizada, generalmente circunscrita a un segmento o un lóbulo pulmonar, como fue el caso del 83,3% de nuestros pacientes. En segundo lugar, es una neumonía complicada con frecuencia con derrame pleural, en el 18% de una revisión de 72 casos de neumonías por *R. equi*³⁸⁹ y en el 33% del presente estudio. Pero la característica fundamental de esta neumonía es su tendencia a cavitarse, hecho que ocurre en más del 50% de los casos. Este hallazgo radiológico en el seno de un infiltrado inflamatorio lobar en un paciente con muy bajo recuento de linfocitos CD4+ y una clínica respiratoria de curso subagudo, sugiere como etiología probable a *R. equi*.

Por último, merece la pena subrayar la frecuencia de recaídas de esta neumonía en los pacientes con infección por el VIH, incluso en el curso del tratamiento antibiótico⁴³⁹. Mientras que en pacientes inmunocompetentes la curación ocurre en casi todos los casos, en los pacientes con infección por el VIH ocurre tan sólo en 19% de los mismos. Estos enfermos requieren un tratamiento prolongado con fármacos con buena penetración intracelular⁴⁴⁰ a pesar del cual la fiebre tarda en desaparecer, una media de más de 10 días en nuestro estudio y, con frecuencia, la clínica vuelve a reaparecer. En nuestro estudio 3 pacientes tuvieron más de un episodio de neumonía por *R. equi* durante el período de inclusión de casos.

3. Características de las neumonías por *Pseudomonas aeruginosa*.

La prevalencia de la coinfección *P. aeruginosa*-VIH se ha incrementado en los últimos años³⁶⁹. El espectro clínico de esta infección incluye infecciones de vías respiratorias, otosinusales, endocarditis y bacteriemia, entre otras³⁷⁰.

Los factores clásicamente asociados al desarrollo de esta infección en la población general son: la fibrosis quística, la diabetes mellitus, el uso de corticosteroides, la neutropenia, el trasplante de órgano sólido, la nosocomialidad, el ingreso en unidades de cuidados intensivos, la ventilación mecánica, neoplasias malignas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el uso de antimicrobianos de amplio espectro^{376,441}. En los pacientes con infección por el VIH suelen faltar estos factores de riesgo clásicos, estando tan sólo presentes en el 22% de los 77 casos recogidos por Arrizabalaga *et al.*⁴⁴². Se han relacionado de forma independiente con el desarrollo de esta neumonía en los pacientes con infección por el VIH la presencia de catéteres venosos o urinarios y el uso de corticoides. La neutropenia, aunque no se ha relacionado con el desarrollo de neumonía por *P. aeruginosa* en estos pacientes, sí se asocia a un peor pronóstico¹⁵¹.

La neumonía por *P. aeruginosa* en los pacientes con infección por el VIH es una patología eminentemente comunitaria, al contrario de lo que ocurre en la población inmunocompetente donde predomina la adquisición nosocomial^{369,371,373,380,442}.

Otro factor que se ha relacionado con la infección por *P. aeruginosa* es un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 50/ μ l⁴⁴³. Aunque esta asociación no ha sido demostrada cuando se ha analizado¹⁵¹, es cierto que en la mayoría de los estudios publicados los pacientes mostraban unas cifras de linfocitos CD4+ muy bajas. En el presente trabajo, los pacientes presentaban una mediana de linfocitos CD4+ de 20 células/ μ l. Sin embargo algunos autores han comentado que esta neumonía ocurre también con una frecuencia no despreciable en pacientes menos inmunodeprimidos, en concreto, uno de cada cuatro

pacientes de una serie de 22 infecciones de vías respiratorias bajas presentaba un recuento de linfocitos CD4+ superior a 200/ μ l³⁶⁹. En nuestro estudio tan sólo un 8,8% de los pacientes se encontraban en esta situación. Es por ello que en nuestra opinión, aunque ésta no es una etiología descartable en estadios iniciales de la infección por el VIH, el índice de sospecha debe ser mayor en aquellos enfermos más inmunodeprimidos.

Las neumonías por *P. aeruginosa* se manifiestan con un infiltrado radiológico bilateral en el 21%-60% de los casos. Estas neumonías cursan con frecuencia con formas clínicas complicadas como cavitación, en el 28% al 60% de los casos, y derrame pleural, en el 11% al 18% de los casos. También, al igual que ocurría en nuestro estudio, es una neumonía que a veces se complica con la presencia de neumotórax^{371,374,432,442}.

La neumonía por *P. aeruginosa* en pacientes previamente sanos es de comienzo agudo, en ocasiones fulminante, con fiebre, escalofríos, tos y expectoración purulenta, así como con características clínicas de gravedad, con shock séptico, hipoxemia y bacteriemia frecuente. En estos enfermos esta neumonía está gravada con una elevada mortalidad, que llega al 100% en algunas series^{210,444}. Esta forma de presentación clínica también la hemos observado en los pacientes con infección por el VIH de nuestro estudio. Cinco enfermos presentaron shock séptico tras un cuadro de fiebre, tos, disnea y expectoración purulenta o hemoptoica de una mediana de 3 días de duración. Todos estos enfermos fallecieron, cuatro de ellos en las primeras 48 horas. Cuando analizamos el conjunto de las neumonías por *P. aeruginosa* se observa que cursan sin fiebre y sin dolor torácico con una frecuencia superior que el resto de neumonías bacterianas. Del mismo modo, la duración de la clínica previa al ingreso puede ser prolongada.

Baron y Hollander ya describieron tres patrones clínicos de presentación de las infecciones respiratorias por *P. aeruginosa* en los pacientes con infección por el VIH a partir de un estudio realizado de 16 casos: neumonía aguda con sepsis de adquisición

nosocomial, infección subaguda de adquisición comunitaria con aparición de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax e infección respiratoria sin infiltrados pulmonares³⁷¹.

Desde el punto de vista práctico, nosotros creemos que en las neumonías por *P. aeruginosa* de origen comunitario puede hacerse la distinción entre dos formas clínicas. Una de ellas consistiría en una forma hiperaguda con shock séptico que es mortal en la gran mayoría de los casos. La segunda forma englobaría al resto de los casos y se caracterizaría por una clínica más larvada con una baja mortalidad en los primeros días. Esta diferenciación tiene utilidad tanto desde el punto de vista pronóstico como a la hora de seleccionar el tratamiento antimicrobiano del enfermo como se mencionará posteriormente. Mientras que en el primer caso el tratamiento empírico debe ser correcto de inicio pues no da tiempo a hacer cambios, en el segundo generalmente hay tiempo para modificarlo una vez conocido el diagnóstico de neumonía por *P. aeruginosa*.

A pesar de que la mortalidad de la neumonía por *P. aeruginosa* en los pacientes con infección por el VIH es elevada, oscilando entre un 13% y un 36%^{151,369-371,373,374,376,380,432,442}, ésta es inferior a la referida en los estudios de esta patología realizados en la población general donde mueren entre el 61,1% y el 100% de los pacientes que la presentan^{205,207,210}.

TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA BACTERIANA DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.

La elección del tratamiento antimicrobiano empírico en los pacientes infectados por el VIH con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad debe decirse en relación a la etiología más esperada. Entre los microorganismos más frecuentes hay que tener en cuenta fundamentalmente a *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* y *S. aureus*.

Aunque *R. equi* ha demostrado ser un patógeno relativamente común en nuestro estudio, las particularidades de su tratamiento, así como la duración del mismo hacen aconsejable extremar al máximo las medidas para llegar a un diagnóstico etiológico, por lo que generalmente no se tendrá en cuenta a la hora de diseñar un tratamiento antimicrobiano empírico estándar de la neumonía bacteriana de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH. La decisión del tratamiento empírico se va a basar fundamentalmente en los datos obtenidos a partir de una anamnesis y exploración física cuidadosas y de determinadas exploraciones complementarias.

Entre los antecedentes personales deben tenerse en cuenta el diagnóstico previo de una neumonía bacteriana, dada las frecuentes recurrencias de la mayoría de los agentes etiológicos más prevalentes. También es importante investigar sobre la situación de inmunodepresión del enfermo, la cual hace más probable unas u otras etiologías. La presentación clínica con curso fulminante, con shock séptico, debe inclinar a considerar la posibilidad de *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* y *S. aureus*.

Determinadas exploraciones complementarias deben ser utilizadas para orientar el tratamiento, tal como la tinción de Gram de esputo. La radiografía de tórax también es de utilidad, dado que ciertas características radiológicas como la cavitación puede sugerir la presencia de neumonía por *P. aeruginosa*, *R. equi* y *S. aureus*.

Se sospechará una neumonía por *P. aeruginosa* si el paciente debuta con shock séptico, presenta una neumonía cavitada, tiene menos de 50 linfocitos CD4+/ μ l, ha sido sometido a múltiples tratamientos antimicrobianos o tiene anomalías estructurales de las vías respiratorias como bronquiectasias.

El tratamiento debe realizarse por vía parenteral, siendo la vía intravenosa la preferible en casos de afectación grave, tales como insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica o afectación radiológica extensa o cavitada. Dado el espectro etiológico, la

elección del tratamiento empírico debe recaer en antibióticos beta-lactámicos con actividad frente a bacterias aerobias, y entre ellos en cefalosporinas.

Entre las cefalosporinas de segunda generación, cefuroxima es activa frente a neumococos, incluyendo aquellos con sensibilidad disminuida a penicilina, siendo incluso útil en el caso de neumonías bacteriémicas causadas por cepas con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de cefuroxima hasta de 4 mg/l⁴⁴⁵. Sin embargo, la CMI₉₀ de cefuroxima frente a *S. pneumoniae* resistente a penicilina y *H. influenzae* productor de beta-lactamasa es mayor que la de cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona o cefotaxima^{446,447}. Ceftriaxona y cefotaxima son activas frente a *S. pneumoniae* resistente a penicilina, *H. influenzae* y *S. aureus* meticilin-sensibles^{446,447}, no mostrando actividad frente a *P. aeruginosa*⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁹. Aunque hay cepas de neumococos resistentes a ceftriaxona y cefotaxima, el grado de resistencia actual no impide su utilización en el tratamiento de las infecciones respiratorias⁴⁵⁰. Otra cefalosporina de tercera generación como ceftazidima, activa frente a *P. aeruginosa* y *H. influenzae*⁴⁴⁷, es menos activa frente a *S. aureus* y, sobre todo, no es activa frente a neumococos con sensibilidad disminuida a la penicilina^{446,451}. En base a ello, ceftriaxona o cefotaxima se utilizarían en el tratamiento empírico de estas neumonías, cuando los datos disponibles no sugieran la etiología por *P. aeruginosa*.

Cefepima es una cefalosporina de cuarta generación con actividad similar a ceftriaxona y cefotaxima frente a *S. aureus* sensible a meticilina y neumococos con sensibilidad disminuida a penicilina^{447,451}. Es ligeramente menos activa que ceftriaxona y cefotaxima frente a *H. influenzae* productor de beta-lactamasa, aunque su CMI₉₀ es de 0,12 mg/l⁴⁴⁹. Además, es tan activa como ceftazidima frente a *P. aeruginosa*⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁹. Distintos ensayos clínicos han evaluado la eficacia de cefepima frente a ceftazidima en neumonías adquiridas en la comunidad, causadas por bacterias susceptibles a los antimicrobianos en estudio, mayormente *S. pneumoniae* y *H. influenzae*^{452,453}. Ambos fármacos fueron

igualmente eficaces con curación en más del 84% de los casos^{452,453}. Dada su actividad antimicrobiana y su eficacia demostrada en neumonías causadas por cepas susceptibles, cefepima es uno de los tratamientos empíricos a considerar en las neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad con pacientes con infección por el VIH. Cefepima debería indicarse especialmente cuando se sospeche *P. aeruginosa*, en base a los datos expuestos con anterioridad.

Aunque por los motivos mencionados con anterioridad el tratamiento antimicrobiano empírico es muy importante en las neumonías de adquisición comunitaria, no hay que olvidar la importancia de un tratamiento específico antibiótico, que tan sólo puede realizarse si existe un diagnóstico etiológico de la neumonía. La conveniencia de tener en las neumonías de adquisición comunitaria un diagnóstico microbiológico ha sido muy controvertida^{158,454}, sobre todo a partir de estudios que demostraban que la mortalidad era igual independientemente de que se conociera o no la etiología de la neumonía^{411,455}. Sin embargo no existen estudios específicamente diseñados para probar esta hipótesis. La importancia de un tratamiento específico antimicrobiano estriba en varios factores. Por una parte permite una selección óptima del antibiótico en términos de actividad frente al patógeno aislado, limitando las consecuencias de un abuso de los mismos en relación al coste, desarrollo de resistencias y efectos adversos. Por otra parte, consigue la identificación de patógenos con potencial importancia epidemiológica como *Legionella* spp. y el conocimiento de la etiología de las neumonías, lo cual permitirá el establecimiento de pautas empíricas. Por todas estas razones aplicables a la población general, y por otras específicas de los pacientes con infección por el VIH, como es el amplio espectro etiológico de las neumonías de estos pacientes, en nuestra opinión y en la de otros autores¹⁵⁸ la consecución de un diagnóstico etiológico es fundamental en las neumonías comunitarias en pacientes con infección por el VIH.

PRONÓSTICO DE LAS NEUMONÍAS BACTERIANAS DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

1. Ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos.

Existen pocos datos sobre el pronóstico de los pacientes con infección por el VIH que ingresan en unidades con cuidados intensivos, y la mayoría de los mismos se han limitado al pronóstico de las neumonías por *P. carinii*^{456,457}.

En la población general, la mortalidad de las neumonías de adquisición comunitarias que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos va del 22% al 42,5%²⁰⁷⁻²¹⁰. En los pacientes con infección por el VIH la mortalidad descrita para las neumonías es algo superior al 60%^{458,459}. En nuestro estudio, sin embargo, la mortalidad de las neumonías de adquisición comunitarias que requirieron ingreso en unidades de cuidados intensivos fue similar a la observada en pacientes previamente sanos, un 30,5%. El pronóstico de las neumonías que ingresan en estas unidades depende de la etiología de las mismas. En las neumonías bacterianas la mortalidad de nuestros enfermos fue del 18,7%, la mitad de la observada en las no bacterianas. Dentro de este grupo también hay diferencias, mientras que el 62,5% de los pacientes con neumonía por *P. carinii* fallecieron, tan sólo lo hicieron el 14,2% de aquellos con tuberculosis. Comparando nuestros datos con otros estudios publicados se observa la misma tendencia en cuanto a la diferente mortalidad por etiologías, la misma proporción de muertes por neumonía por *P. carinii* (64%-67%) y una mortalidad menor de las neumonías bacterianas, que en otros trabajos oscilan entre el 33% y el 50%^{458,459}.

Un factor que matiza en gran medida el pronóstico de las neumonías en unidades de cuidados intensivos es el requerimiento de ventilación mecánica. Desafortunadamente

no disponemos de este dato para nuestro análisis, por lo que aunque es sin duda un factor de mal pronóstico en otros estudios, nosotros no podemos establecer conclusiones a este respecto.

Según los datos expuestos, parece claro que la indicación de ingreso en unidades de cuidados intensivos en los pacientes con infección por el VIH debería seguir los mismos criterios que en el resto de la población. Ni siquiera un estadio avanzado de la infección por el VIH debe ser óbice para evitar el soporte terapéutico intensivo si el paciente lo requiriera, dado que no se ha observado relación entre un menor recuento de linfocitos CD4+ y la mortalidad de los pacientes con neumonía comunitaria que ingresan en unidades de cuidados intensivos⁴⁵⁸.

2. Mortalidad.

El 12,5% de los pacientes con neumonías de adquisición comunitaria fallecieron.

La mortalidad atribuida a las neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH oscila entre el 2,6% y el 27%^{102,106,122,125}. En nuestro estudio, la proporción de pacientes con neumonía bacteriana que fallecían debida a la misma fue del 9,2%.

El pronóstico de las neumonías varió según fueran bacterianas o no. Las neumonías no bacterianas fueron con mayor frecuencia mortales que las no bacterianas. Este hallazgo podría justificarse por dos motivos, por una parte por el mayor deterioro inmunológico de los enfermos con neumonía no bacteriana y por otra por una mayor agresividad de las neumonías no bacterianas, sobre todo de las causadas por *P. carinii*.

Otra diferencia entre los dos grupos de neumonías fue que los pacientes con neumonía bacteriana fallecieron antes que aquellos con neumonía no bacteriana. La muerte también ocurre de forma más precoz en los pacientes con infección por el VIH y neumonía bacteriana que en la población general. Mientras que la mediana de días hasta la muerte es

de 14 días en el estudio de Farr *et al.*²⁰⁶ realizado en 245 pacientes inmunocompetentes con neumonía de adquisición comunitaria, en nuestro estudio la mediana fue de 5 días. A la mortalidad precoz contribuyó fundamentalmente la presencia de shock séptico, presentándolo 12 de los 16 pacientes que fallecieron en los primeros cinco días.

3. Factores asociados a la mortalidad.

En la población general han sido determinados en varios estudios factores pronósticos predictores de la mortalidad de las neumonías de adquisición comunitaria, en los que se han basado las guías que definen los criterios de hospitalización de estos pacientes^{132,137,182,205,207-213}. Sin embargo, estos criterios no son aplicables a la población con infección por el VIH puesto que éstos han sido excluidos de forma explícita de estas recomendaciones. Es por ello, que los pacientes infectados por el VIH con neumonía bacteriana de adquisición comunitaria, al igual que ocurre con otros inmunodeprimidos, suelen ser tratados en régimen hospitalario.

Hasta el momento se han publicado tan sólo dos trabajos de los que tengamos conocimiento que determinen los factores asociados a la mortalidad en pacientes con infección por el VIH.

Falcó *et al.*¹²² llevaron a cabo un estudio de 68 episodios de neumonía bacteriana en pacientes con infección por el VIH en una única institución. Ellos encontraron que la presencia de derrame pleural y de un recuento de linfocitos totales inferior a 1000/ μ l eran las únicas variables que se asociaban de forma independiente a la mortalidad. El shock séptico, un factor relacionado con la mortalidad con gran fuerza en casi todos los estudios de neumonía de adquisición comunitaria en pacientes inmunocompetentes^{182,205,207,210}, no se asoció en ese trabajo, debido probablemente al pequeño tamaño de la muestra, con tan sólo cuatro pacientes con shock séptico.

Tumbarello *et al.*¹²⁵ realizaron un estudio retrospectivo, también en un sólo centro, que incluía neumonías de adquisición comunitaria y nosocomial en pacientes infectados por el VIH. Ellos identificaron cuatro factores relacionadas con la muerte: la hipoxemia, un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 100/ μ l, la neutropenia y un Karnofsky menor de 50.

El estudio que aquí presentamos ofrece como ventaja respecto a los otros dos que es un estudio multicéntrico, con una elevado número de casos recogidos de forma prospectiva, y en el que tan sólo se han incluido aquellas neumonías adquiridas en la comunidad.

Entre los factores pronósticos analizados, la presencia de shock séptico, la progresión radiológica a las 48 horas y un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 100 células/ μ l fueron predictores de muerte de forma independiente. La pertenencia a comunidades de afectados, el estadio C⁹⁹ de la infección por el VIH, la presencia de disnea, de hipotensión, hipoxemia, neutropenia y bacteriemia fueron predictores de la muerte en el análisis univariado pero no permanecieron en el multivariado.

El shock séptico fue el factor que se asoció a la mortalidad con una mayor fuerza, al igual que ocurre en los pacientes inmunocompetentes^{182,205,207,210}. La mortalidad por shock séptico es muy elevada y similar en los pacientes con infección por el VIH, un 63,1% en nuestro caso, que en la población general, donde ésta oscila entre un 57% y un 100% de los casos^{182,207,210,211}. Las etiologías más frecuentes en los pacientes con shock séptico fueron *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, aunque también se diagnosticaron casos debidos a *S. aureus* y *E. coli*. No hemos encontrado otras publicaciones que hayan analizado este aspecto.

Un tratamiento antimicrobiano apropiado es un factor importante en el pronóstico del shock séptico en la población general^{460,461}. Nosotros encontramos, aunque de forma no significativa, una tendencia a una mayor mortalidad entre los pacientes con shock séptico

que recibieron un tratamiento antimicrobiano inapropiado. Este hecho, junto a la cronología de la muerte de los pacientes con shock séptico, que ocurre en general en las primeras 48 horas, hace aconsejable la instauración inmediata de un tratamiento antimicrobiano activo frente a los microorganismos más frecuentemente observados en esta situación: *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

Esta afirmación puede parecer contradictoria con la ausencia de relación entre el tratamiento empírico antimicrobiano inapropiado y la mortalidad encontrada en el global de los pacientes con neumonía bacteriana de este estudio. Esta falta de asociación puede ser debida a que el fallecimiento en caso de ausencia de shock séptico ocurre más tardíamente, en una mediana de 13 días, por lo que daría tiempo a modificar con posterioridad el tratamiento siguiendo el diagnóstico etiológico.

Desde los estudios de Wallace *et al.*³¹ y Hirschtick *et al.*⁶⁴ se conoce que la cifra de linfocitos CD4+ se relaciona de forma indirectamente proporcional con la incidencia de neumonías bacterianas. En este trabajo hemos observado que un déficit inmunocelular grave también se asocia fuertemente y de forma independiente con la mortalidad. Los pacientes con menos de 100 CD4+/ μ l tenían un riesgo de fallecer 4,8 veces superior que los que tenían cifras de CD4 superiores, falleciendo tan sólo tres pacientes con más de 100 CD4+/ μ l. Los pacientes diagnosticados de un estadio C⁹⁹ previo al episodio de neumonía también tenían una mayor mortalidad que pacientes en estadios clínicos menos avanzados; sin embargo, esta variable era excluida en el análisis multivariado.

La progresión radiológica durante el tratamiento antimicrobiano es un factor de mal pronóstico en la población general²¹⁰, y es uno de los criterios de gravedad de la American Thoracic Society¹⁸⁸. En este estudio se ha demostrado que también es un factor de mal pronóstico en las neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH. La mortalidad de aquellos que la presentaron fue casi once veces superior que la de los que

tuvieron una buena evolución radiológica. Otras características radiológicas que han sido consideradas predictoras de una mayor morbilidad y mortalidad en la población inmunocompetente como la existencia de cavitación, afectación multilobar o de derrame pleural¹⁸⁸ no se han relacionado con la mortalidad de forma independiente en nuestra serie. No obstante, los pacientes que presentaron alguno de estos tres hallazgos en la radiografía de tórax mostraron una peor evolución radiológica. Estas tres variables fueron las únicas que se asociaron independientemente a la progresión radiológica a las 48 horas de tratamiento.

Aunque ningún agente etiológico se asoció a la mortalidad, se observó una tendencia no significativa de una mayor mortalidad en las neumonías por *S. aureus* y *P. aeruginosa*. Estas ocasionaron la muerte con una frecuencia dos veces superior que el resto de etiologías. Estos patógenos ya habían demostrado su relación con un mal pronóstico en la población general, donde constituyen las bacterias con mayor mortalidad asociada²⁰⁵. En los pacientes con infección por el VIH tan sólo ha sido demostrada la relación con la mortalidad de *P. aeruginosa*¹²⁵, aunque es conocido el mal pronóstico de la neumonía estafilocócica³⁹⁹. Ambos microorganismos son una importante causa de muerte en los pacientes con infección por el VIH, como se observa en una serie de autopsias donde fueron las bacterias halladas con mayor frecuencia⁴⁶².

Los bacilos gramnegativos en general tuvieron una mortalidad del 18,7%. Esta proporción, aunque es algo inferior a la referida en estudios realizados en pacientes inmunocompetentes donde la mortalidad puede en algún estudio ser cercana al 50%^{205,463}, es el doble a la del resto de la serie.

Las neumonías por *M. pneumoniae* y *C. burnetii* tuvieron, como ocurre en los pacientes inmunocompetentes²⁰⁵, un curso benigno, no falleciendo ninguno de los pacientes que la padecieron.

La mortalidad de las neumonías neumocócicas en pacientes con infección por el VIH no fue superior a la referida con anterioridad para pacientes no infectados. Mientras que en los primeros la mortalidad oscila entre un 5% y un 10%^{62,150}, en los segundos es del 12,3%²⁰⁵. Como ya era conocido para pacientes inmunocompetentes^{450,464}, en los pacientes con infección por el VIH la resistencia a penicilina no se asocia con un aumento de la mortalidad de las infecciones neumocócicas de localizaciones distintas al sistema nervioso central. La justificación de esta afirmación estriba en el concepto farmacodinámico de la actividad de los antimicrobianos. Así, a pesar de la elevada proporción de cepas resistentes según los puntos de corte de NCCLS²²¹, el grado actual de resistencia no es elevado, con una CMI₉₀ de 2 mg/l⁴⁶⁵, la cual permite, dadas las altas concentraciones alcanzadas en pulmón de este antimicrobiano, el tratamiento con el mismo.

La insuficiencia respiratoria es un criterio de gravedad universalmente aceptado^{158,188,189,190,215}. En nuestro estudio no se relacionó de forma independiente con la mortalidad, aunque si lo hizo en el análisis univariado. Lo mismo ocurrió en el caso de la bacteriemia. La presencia de bacteriemia se asocia a la mortalidad de forma independiente en los pacientes inmunocompetentes²⁰⁵. Esta relación fue especialmente evidente en los casos de neumonía neumocócica y por *P. aeruginosa*.

NEUMONÍAS BACTERIANAS GRAVES DE ADQUISICIÓN COMUNITARIA

Los pacientes con neumonías bacterianas graves definidas por estos criterios se diferenciaban de aquellos con neumonía no grave por estar más deteriorados desde el punto de vista inmunológico. Esta afirmación es concordante con la relación entre la mortalidad y un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 100/μl mencionada con anterioridad.

La otra diferencia entre las características basales de ambos grupos de pacientes fue que aquellos con neumonías graves realizaban profilaxis con cotrimoxazol más frecuentemente que los que tenían una neumonía menos grave. Una mayor incidencia de microorganismos para los que el cotrimoxazol no es activo como *P. aeruginosa* u otros bacilos gramnegativos, podría justificar esta observación, dada la frecuencia con la que estas bacterias se manifiestan como neumonías graves. No obstante, no hemos podido comprobar esta hipótesis ya que no hubo diferencia etiológica entre las neumonías que aparecían en pacientes que realizaban profilaxis con cotrimoxazol y los que no.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, las neumonías graves presentaron con mayor frecuencia que las no graves algunas de las características relacionadas con la mortalidad en el estudio de factores pronósticos mostrado previamente. Tal fue el caso de la disnea, la hipotensión y bacteriemia.

Nuestros resultados confirman para los pacientes con infección por el VIH una buena relación entre la gravedad clínica de la neumonía definida por los criterios de la *American Thoracic Society* modificados¹⁸⁸ y el pronóstico. Estos criterios no sólo fueron útiles para predecir la mortalidad de las neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH, sino que también seleccionaron un grupo de pacientes con peor pronóstico en otras variables de relevancia clínica, como fueron el tiempo hasta la desfervescencia o la estancia hospitalaria. Según esto puede concluirse que los criterios de gravedad de la *American Thoracic Society* pueden ser aplicados en los pacientes con infección por el VIH con neumonías bacterianas de adquisición comunitaria.

El problema de estos criterios es que incluyen un evento evolutivo, la progresión radiológica, por lo que no pueden ser usados para decidir la hospitalización. Para solucionar este problema en este estudio se ha elaborado un sistema pronóstico, constituido

por variables generalmente disponibles en el momento en el que el paciente con neumonía bacteriana es evaluado por primera vez.

Un modelo predictivo de riesgo basado en las tres variables asociadas de forma independiente a la mortalidad, shock séptico, CD4+ inferior a 100/ μ l y progresión radiológica, sería adecuado para delimitar un grupo de pacientes con una mortalidad mínima, como se deduce del elevado valor predictivo negativo obtenido, un 100%. Sin embargo, seguiría siendo inaplicable para decidir el tratamiento extrahospitalario de los pacientes. Por este motivo se diseñó un sistema pronóstico basado en cinco variables, el shock séptico y el recuento de linfocitos CD4+ inferior a 100/ μ l y se sustituyó la progresión radiológica por las tres variables relacionadas independientemente con la misma: la presencia de derrame pleural, de cavitación o de afectación multilobar.

Treinta y dos de los 33 pacientes que fallecieron tenían al menos uno de estos 5 criterios, lo que le otorga una sensibilidad del 96,4%. El riesgo de fallecer aumentaba con el número de criterios que presentaba el paciente, siendo superior al 30% en caso de cumplir tres o más criterios.

Los tres modelos predictivos de riesgo tienen un valor predictivo negativo muy alto y una elevada sensibilidad. La mayor limitación de estos modelos es el bajo valor de la especificidad y del valor predictivo positivo. Este último es también bajo en otros sistemas pronósticos evaluados en pacientes inmunocompetentes²⁰⁶. En un modelo predictivo de riesgo utilizado para decidir el ámbito en que debe ser tratado el enfermo, es de mayor valor clínico mantener una elevada sensibilidad que aumentar la especificidad, pues es importante evitar que pacientes con probabilidades elevadas de fallecer sean dados de alta para tratamiento ambulatorio.

El sistema pronóstico basado en cinco variables que aquí proponemos, ofrece la posibilidad de su uso en la primera visita del enfermo. Dado su alto valor predictivo

negativo pensamos que puede ser empleado para determinar el criterio de ingreso hospitalario. La ausencia de estos criterios selecciona un grupo con bajo riesgo de muerte, que pueden ser tratados de forma segura en un régimen extrahospitalario, siempre que exista un seguimiento clínico cercano en los días siguientes. El criterio del clínico a cargo del paciente debe prevalecer a la hora de tomar esta decisión, y así en un paciente con insuficiencia respiratoria, a pesar de que no cumplir ninguno de los cinco criterios de gravedad, probablemente deba permanecer en el hospital en observación hasta comprobar la evolución de su situación respiratoria.

Este estudio proporciona una regla pronóstica que identifica pacientes que pueden ser tratados en régimen ambulatorio. La introducción de estos criterios en la práctica clínica determinaría un mejor manejo de una patología todavía muy prevalente en la población con infección por el VIH. La seguridad y eficacia de este sistema pronóstico deberá ser validada en futuros estudios realizados en otras poblaciones de pacientes con neumonía bacteriana e infección por el VIH.

VI. CONCLUSIONES

1. Las neumonías comunitarias constituyen una causa frecuente de morbilidad en la población con infección por el VIH. Asimismo son una causa importante de ingreso en este grupo de enfermos, suponiendo un 23,3% del global de hospitalizaciones.
2. El consumo de drogas por vía inhalatoria, el antecedente de neumonía bacteriana en el año previo al diagnóstico y el sexo femenino son características observadas con mayor frecuencia en las neumonías bacterianas que en las no bacterianas. Por su parte, estas últimas ocurren de manera más común en pacientes más inmunodeprimidos y en aquellos cuya categoría de riesgo para la infección por el VIH son las relaciones homosexuales entre varones.
3. A diferencia de lo que ocurre en otras áreas geográficas, en Andalucía, *Mycobacterium tuberculosis* es el agente etiológico más frecuente de las neumonías de adquisición comunitaria en los pacientes con infección por el VIH. *Pneumocystis carinii* constituye la segunda causa dentro de las neumonías no bacterianas.
4. Las neumonías bacterianas constituyen un grupo importante dentro de las neumonías de adquisición comunitaria en los pacientes con infección por el VIH. Su espectro etiológico es muy amplio, siendo *Streptococcus pneumoniae* la etiología más frecuente seguida por *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*. Los bacilos gramnegativos constituyen una aportación considerable a las etiologías de estas neumonías. Otros agentes valorables por su frecuencia son *Staphylococcus aureus* y *Rhodococcus equi*.

5. Las neumonías causadas por microorganismos clásicamente responsables de las neumonías atípicas tienen globalmente una baja frecuencia en los pacientes con infección por el VIH destacando, entre ellas, *Mycoplasma pneumoniae*.
6. El diagnóstico etiológico de las neumonías bacterianas se establece en los pacientes con infección por el VIH en una proporción similar a la observada en la población inmunocompetente. El cultivo de esputo muestra una buena concordancia con los aislamientos en muestras estériles. La punción aspirativa pulmonar con aguja fina es una técnica a destacar por su elevada sensibilidad.
7. Las neumonías por *H. influenzae* se acompañaron de una clínica fundamentalmente típica. La afectación radiológica bilateral y las forma subaguda de presentación ocurrieron con mayor frecuencia en aquellos pacientes más inmunodeprimidos. A pesar de afectar a pacientes muy deteriorados inmunológicamente la mortalidad de esta neumonía es similar a la de la población general.
8. Las neumonías por *R. equi* se caracterizan por su curso subagudo, la presencia de cavitaciones y su aparición en pacientes gravemente inmunodeprimidos.
9. Dado que las posibilidades etiológicas de las neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH son muy diversas y que no existen hallazgos patognomónicos, independientemente de que ciertas características clínicas y radiológicas puedan sugerir una determinada etiología, es importante en estos

enfermos intentar llegar a un diagnóstico microbiológico de la neumonía bacteriana.

10. El tratamiento empírico podría realizarse con una cefalosporina de tercera generación con actividad frente a neumococos o con un betalactámico más un inhibidor de betalactamasas. En el caso de presencia de shock séptico, cavitaciones o un deterioro inmunológico grave debería utilizarse un fármaco cuyo espectro incluya también a *P. aeruginosa*.
11. Los factores asociados de forma independiente a la mortalidad por neumonía bacteriana de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH son la presencia de shock séptico, $CD4+ < 100/\mu l$ y la progresión radiológica a las 48 horas de tratamiento antimicrobiano. La ausencia de estos factores selecciona un grupo de pacientes con una mortalidad mínima.
12. Los criterios de gravedad de la *American Thoracic Society* establecidos para la población general son válidos para predecir la mortalidad en los pacientes con infección por el VIH con neumonías bacterianas de adquisición comunitaria.
13. Un sistema pronóstico constituido por cinco criterios: presencia de shock séptico, $CD4+ < 100/\mu l$, cavitación, derrame pleural o extensión bilateral es equiparable en términos de valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y sensibilidad a los criterios de gravedad de la *American Thoracic Society*. Este sistema ofrece como ventaja, respecto a estos últimos, su aplicabilidad para decidir el ingreso hospitalario del paciente con infección por el VIH y neumonía bacteriana. La

validación de estos criterios en cohortes independientes permitiría su generalización en la práctica clínica.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Gottleib MS, Schroff R, Schanker HM et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981;305:1425-31.
2. Masur H, Michelis MA, Greene JB. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med 1981;305:1431-8.
3. Siegal FP, López C, Hammer GS et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. N Engl J Med 1981;305:1439-44.
4. Friedman-Kein AE, Laubenstein LJ, Rubinstein P et al. Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. Ann Intern Med 1982;96:693-700.
5. Update on acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).- United States. MMWR 1982;31:507-8, 513-4.
6. World Health Organization. Global situation of the HIV/AIDS pandemic. Wkly Epidemiol Rec 1996;71:361-4.
7. Dirección General de Salud Pública y Participación . Informe trimestral de casos de SIDA. Actualización a 31 de Diciembre de 1996. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 1997.
8. Cambios recientes en la epidemia de sida en España. Registro Nacional de Sida. Situación a 31 de Marzo de 1998. Bol Epidemiol Semanal 1997;5:281-8.
9. Alberdi JC, López-Gay D, Ferreiras A, Nieto E. Descenso brusco de la mortalidad por VIH/sida en la Comunidad de Madrid. Med Clin (Barc) 1998;110-679.
10. Vigilancia epidemiológica del sida en España. Registro Nacional de sida. Situación a 30 de Septiembre de 1998. Bol Epidemiol Semanal 1998;6:181-8.

11. Curran JW, Morgan WP, Hardy AM, Jaffe HW, Sarrow WW, Dowle WR. The epidemiology of AIDS. Current status and future prospects. *Science* 1985;229:1352-7.
12. Salzberg AM, Dolin S. The relation between AIDS cases and HIV prevalence. *Br Med J* 1989;297:936.
13. Allen JR, Curran JW. Prevention of AIDS and HIV infection: needs and priorities for epidemiologic research. *Am J Public Health* 1988;78:381-6.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Public Health surveillance for HIV infection - United States, 1989. *MMWR* 1990;39:859-61.
15. World Health Organization. AIDS-global data. *Wkly Epidemiol Rec* 1995;70:353-55.
16. Quinn TC. Global burden of the HIV pandemic. *Lancet* 1996;348:99-106.
17. Howeling H, Downs AM, Rava L et al. Epidemiological impact of HIV/AIDS in the Europe Union states for EU concerted action on multinational AIDS scenarios. 12th International Conference on AIDS. Ginebra, Junio-Julio 1998 [Abstract 13182].
18. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Vigilancia epidemiológica de la infección por VIH en España. En: Noguer I, Castilla J, editores. *Epidemiología del Sida en España 1996*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1997. p. 49-63.
19. Parras Vázquez F. Epidemiología actual de la infección por el VIH/SIDA. En: Alvarez-Mon, editor. *Medicine, Enfermedades Infecciosas*. Madrid: IDEPSA; 1998. p. 363-9.
20. Cañas E. Características de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana en Andalucía. Análisis desde la atención hospitalaria mediante encuestas transversales secuenciales, 1992-1995. Tesis doctoral. Sevilla 1998.

21. Direction des Hôpitaux- Mission SIDA. Les problemes et les besoins des personnes atteintes d'infection à VIH en France en 1993. Paris: Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville; 1993.
22. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Consumo de recursos de los pacientes VIH/SIDA en el medio hospitalario. En: Noguer I, Castilla J, editores. Epidemiología del Sida en España 1996. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo;1997. p. 123-34.
23. Del Río Fernández MC, Fernández Renedo A, Frutos Arribas JF, Sánchez González C, Martín Escudero JC, Martínez Barrero F. Impacto del SIDA en los ingresos y la mortalidad de un servicio de Medicina Interna (1990-1995). Rev Clin Esp 1997;197:225-31.
24. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Memoria 1995. Activitats y realitzacions. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 1995.
25. Rabaneque Hernández MJ, Tomás Aznar C, Gómez López LI, Aibar Remón C, Pérez de Agreda JPA, Febrel Bordeje I. Costes hospitalarios en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1992;98:85-88.
26. Servicio Andaluz de Salud. Actividad asistencial en atención especializada, Andalucía 1995. Sevilla: Junta de Andalucía, Consejería de Salud; 1996.
27. Murray JF, Felton CP, Garay SM et al. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. N Engl J Med 1984;310:1682-8.
28. Stover DE, White DA, Romano PA, Gellene RA, Robeson WA. Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immune deficiency syndrome. Am J Med 1985;78:429-37.

29. Afessa, Green W, Chiao J, Frederick W. Pulmonary complications of HIV infection. Autopsy findings. *Chest* 1998;113:1225-9.
30. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L et al. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV infection study cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:72-80.
31. Wallace JM, Rao AV, Glassroth J et al. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1523-9.
32. Soriano V, Valencia E, Alba A et al. Cambios en el espectro de enfermedades en pacientes hospitalizados con infección por el VIH. *Med Clin (Barc)* 1993;101:736-40.
33. Paul S, Gilbert HM, Zieheck W, Jacobs J, Sepkowitz KE. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. *AIDS* 1999;13:415-8.
34. Meduri GU, Stein DS. Pulmonary manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 1992;14:98-113.
35. Edelson JD, Hyland RH. Pulmonary complications of AIDS: a clinical strategy. *Can Med Assoc J* 1989;140:1281-7.
36. Chan ISF, Neaton JD, Saravolatz LD, Crane LR, Osterberger J. for the community programs for clinical research on AIDS. Frequencies of opportunistic diseases prior to death among HIV-infected persons. *AIDS* 1995;9:1145-51.
37. Klatt EC, Nichols L, Noguchi TT. Evolving trends revealed by autopsies of patients with the acquired immunodeficiency syndrome: 565 autopsies in adults with the acquired immunodeficiency syndrome. Los Angeles, California, 1992-1993. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:884-90.

38. McKenzie R, Travis WD, Dolan SA et al. The causes of death in patients with human immunodeficiency virus infection: a clinical and pathologic study with emphasis on the role of pulmonary diseases. *Medicine* 1991;70:326-43.
39. Gonda MA, Braun MJ, Clements JE et al. Human T-cell lymphotropic type III shares sequence homology with a family of pathogenic lentivirus. *Proc Natl. Acad. Sci USA* 1986;83:4007-11.
40. Haase AT. Pathogenesis of lentivirus infection. *Nature* 1986;322:130-6.
41. Gendelman HE, Orenstein JM, Martin MA et al. Efficient isolation and propagation of human immunodeficiency virus on recombinant colony-stimulating factor 1-treated monocytes. *J Exp Med* 1988;167:1428-41.
42. Pantaleo G, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Ann Rev Immunol* 1995;13:487-512.
43. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.
44. Meyaard L, Miedema F. Programmed death of T cell in HIV infection: result of immune activation? *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;200:213-21.
45. Ameisen JC. Programmed cell death and AIDS: from hypothesis to experiment. *Immunol Today* 1992;13:388-91.
46. De Sanctis C, Lopalco L, Robbioni P et al. Human antibodies to immunodominant C5 region of HIV-1 gp120 cross-react with HLA class I on activated cells. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10:157-62.
47. Frankel S, Wenig BM, Burke AP et al. Replication of HIV-1 in dendritic cell-derived syncytia at the mucosal surface of the adenoid. *Science* 1996;272:115-7.
48. Capon DJ, Ward HRJ. The CD4-gp120 interaction in AIDS pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1991;9:649-78.

49. Weiss R. How does HIV cause AIDS? *Science* 1993;260:1273-9.
50. Harmsen AG, Stankiewicz M. Requirement for CD4+ cells in resistance to *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice. *J Exp Med* 1990;172:937-45.
51. Stahl RE, Friedman-Kien A, Dubin R, Marmor M, Zolla-Pazner S. Immunologic abnormalities in homosexual men: relationship to Kaposi's sarcoma. *Am J Med* 1982;73:171-8.
52. Margolick JB, Muñoz A, Vlahov D et al. Changes in T-lymphocyte subsets intravenous drug users with HIV-1 infection. *JAMA* 1992;267:1631-6.
53. Fahley JL: Immunologic alterations. In: Gottlieb MS, moderator. The acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1983;99:208-20.
54. Macher AM. Infection in the acquired immunodeficiency syndrome. In: Fauci AS, moderator. Acquired immunodeficiency syndrome: epidemiologic, clinical, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1984;100:92-106.
55. Rook AH, Masur H, Lane HC et al. Interleukin 2 enhances the depressed natural killer and cytomegalovirus-specific cytotoxic activities of lymphocytes from patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Invest* 1983;72:398-403.
56. Sherma B, Gupta A. Antigen-specific primary cytotoxic activities of lymphocytes from patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex (ARC). *Clin Exp Immunol* 1985;69:296-303.
57. Simberkoff MS, Sadr WE, Schiffman G, Rahal JJ. *Streptococcus pneumoniae* infections and bacteremia in patients with acquired immune deficiency syndrome, with report of a pneumococcal vaccine failure. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:1174-6.

58. White S, Tsou E, Waldhorn RE, Katz P. Life-threatening bacterial pneumonia in male homosexuals with laboratory features of the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1985;87:486-8.
59. Polsky B, Gold JWM, Whimbey E et al. Bacterial pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:38-41.
60. Rolston KVI, Radentz S, Rodríguez S. Bacterial and fungal infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer Detect Prev* 1990;14:377-81.
61. Chirugi VA, Edelstein H, McCabe R. Pneumococcal bacteremia as a marker for human immunodeficiency virus infection in patients without AIDS. *South Med J* 1990;83:895-9.
62. Redd SC, Rutherford GW, Sande MA et al. The role of human immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteremia in San Francisco residents. *J Infect Dis* 1990;162:1012-7.
63. Cohn DL. Bacterial pneumonia in the HIV-infected patient. *Infect Dis Clin N Am* 1991;5:485-507.
64. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333:845-51.
65. Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW and the Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. *Arch Intern Med* 1995;155:1537-42.

66. Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983;39:453-8.
67. Pahwa SG, Quiltop MT, Lange M, Pahwa RN, Grieco MH. Defective B-lymphocyte function in homosexual men in relation to the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;101:757-63.
68. Amman AJ, Shiffman G, Abrams D, Volberding P, Ziegler J, Conant M. B-cell immunodeficiency in acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984;251:1447-9.
69. Lane JC, Depper JM, Greene WC et al. Qualitative analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Evidence for a selective defect in soluble antigen recognition. *N Engl J Med* 1985;313:79-84.
70. Katz IRR, Krown SE, Safai B, Herbert F, Oettgen F, Hoffmann MK. Antigen-specific and polyclonal B-cell responses in patients with acquired immunodeficiency disease syndrome. *Clin Immunol Immunop* 1986;39:359-67.
71. Parkin JM, Helbert M, Hughes CL et al. Immunoglobulin G subclass deficiency and susceptibility to pyogenic infections in patients with AIDS-related complex and AIDS. *AIDS* 1989;3:37-9.
72. Valone FH, Payan DG, Abrams DI, Goetzl EJ. Defective polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in homosexual men with persistent lymph node syndrome. *J Infect Dis* 1984;150:267-71.
73. Shelhamer JH. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med* 1992;117:422-4.

74. Ellis M, Gupta S, Galant S et al. Impaired neutrophil function in patients with AIDS and AIDS-related complex: A comprehensive evaluation. *J Infect Dis* 1988;158:1268-76.
75. Murphy PM, Lane HC, Fauci AS, Gallin JI. Impairment of neutrophil bactericidal capacity in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988;158:627-30.
76. Smith PD, Ohura K, Masur H, Lane HC, Fauci AS, Wahl SM. Monocyte function in the acquired immune deficiency syndrome. Defective chemotaxis. *J Clin Invest* 1984;74:2121-8.
77. Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME et al. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. *JAMA* 1992;267:1798-805.
78. Heffner JE, Harley RA, Schabel SI. Pulmonary reactions from illicit substance abuse. *Clin Chest Med* 1990;11:151-62.
79. Caiaffa WT, Vlahov D, Graham NMH et al. Drug smoking, *Pneumocystis carinii* pneumonia and immunosuppression increase risk of bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-seropositive injection drug users. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1493-8.
80. Mientjes GH, Miedema F, van Ameijden EJ et al. Frequent injecting impairs lymphocyte reactivity in HIV-positive and HIV-negative drug users. *AIDS* 1991;5:35-41.
81. Selwyn PA, Alcabes P, Hartel D et al. Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992;327:1697-703.

82. Skoutelis AT, Murphy RL, MacDonell KB, VonRoenn JH, Sterkel CD, Phair JP. Indwelling central venous catheter infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3:335-42.
83. Semenzato G. Immunology of interstitial lung diseases: cellular events taking place in the lung of sarcoidosis, hypersensitivity pneumonitis and HIV infection. *Eur Respir J* 1991;4:94-102.
84. Beck JM, Shellito J. Effects of human immunodeficiency virus on pulmonary host defenses. *Semin Respir Infect* 1989;4:75-84.
85. Caiaffa W, Graham NMH, Vlahov D. Bacterial pneumonia in adult populations with human immunodeficiency virus infection. *Am J Epidemiol* 1993;138:909-22.
86. Backer V, Jensen BN, Pedersen C, Hertz JB, Jensen TH. Time-related decrease in diffusion capacity in HIV-infected patients with impaired immune function. *Scan J Infect Dis* 1992;24:29-34.
87. Diaz PT, Clanton TL, Pacht ER. Emphysema-like pulmonary disease associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1992; 116:124-8.
88. Centers for Disease Control: *Pneumocystis carinii* pneumonia- Los Angeles. *MMWR* 1981;30:250-2.
89. Hay JW, Osmond DH, Jacobson MA. Projecting the medical costs of AIDS and ARC in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988;1:466-55.
90. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of *Pneumocystis* prophylaxis. *N Engl J Med* 1993;329:1922-6.
91. Graham NMH, Zeger SL, Park LP et al. Effect of zidovudine and *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis on progression of HIV-1 infection to AIDS: the multicenter AIDS Cohort Study. *Lancet* 1991;338:265-9.

92. Antinori A, Murri R, Ammassari A et al. Aerosolized pentamidine, cotrimoxazole and dapson-pyrimethamine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. *AIDS* 1995;9:1343-50.
93. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:693-9.
94. Selwyn PA, Hartel D, Wasserman W et al. Impact of the AIDS epidemic on mortality and morbidity among intravenous drug users in a New York City methadone maintenance program. *Am J Public Health* 1989;79:1358-62.
95. Witt DJ, Craven DE, McCabe WR. Bacterial infections in adult patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Am J Med* 1987;82:900-6.
96. Murray JF, Garay SM, Hopewell PC, Mills J, Snider GL, Stove DE. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: an update. Report of the Second National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:504-9.
97. Muñoz A, Schragger LK, Bacellar H et al. Trends in the incidence of outcomes defining acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in the multicenter AIDS cohort study:1985-1991. *Am J Epidemiol* 1993;137:423-38.
98. Teira R, Virosta M, Muñoz J, Zubero Z, Cisterna R, Santamaría JM. Un estudio sobre cohortes históricas sobre las neumonías bacterianas como predictores de progresión de la enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15:418-21.

99. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41 (RR-17):1-19.
100. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. 1993 revision of the European AIDS Surveillance Case Definition. *AIDS Surveillance in Europe, Quarterly Report*, 1993;37:23-8.
101. Ancelle-Park R. Expanded european AIDS case definition. *Lancet* 1993;341:441.
102. Teira R, Zubero Z, Muñoz J, Alvarez M, Cisterna R, Santamaría JM. Neumonía por bacterias no oportunistas en pacientes infectados por VIH. Incidencia y valoración de una aproximación no invasiva. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1992;10:11-6.
103. Daley CL, Mugusi F, Chen LL. Pulmonary complications of HIV infection in Dar es Salaam, Tanzania. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:105-10.
104. Magnenant JL, Nicod LP, Auckenthaler R, Junod AF. Mode of presentation and diagnosis of bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:917-22.
105. Mientjes GH, van Ameijden EJ, van den Hoek JAR, Coutinho RA. Increasing morbidity without rise in non-AIDS mortality among HIV-infected intravenous drug users in Amsterdam. *AIDS* 1992;6:207-12.
106. Boschini A, Smacchia C, Di Fine M et al. Community-acquired pneumonia in a cohort of former injection drug users with and without human immunodeficiency virus infection: incidence, etiologies and clinical aspects. *Clin Infect Dis* 1996;23:107-13.
107. Selwyn PA, Feingold AR, Hartel D et al. Increased risk of bacterial pneumonia in HIV-infected intravenous drug users without AIDS. *AIDS* 1988;2:267-72.

108. Caiaffa WT, Vlahov D, Graham NMH et al. Risk factors for bacterial pneumonia in HIV-seropositive injecting drug users. IX International Conference on AIDS. Berlin. June 1993 [Abstract PO-C15-2930].
109. Caiaffa WT, Grahan NMH, Vlahov D. Bacterial pneumonia in adult population with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Epidemiol* 1995;141:176-7.
110. Melnick SL, Sherer R, Louis TA et al. Survival and disease progression according to gender of patients with HIV infection. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *JAMA* 1994;272:1915-21.
111. Baril L, Astagneau P, Nguyen J et al. Pyogenic bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected inpatients: a clinical, radiological, microbiological and epidemiological study. *Clin Infect Dis* 1998;26:964-71.
112. Alfandari S, Chidiac C, Bourez JM et al. Bacterial respiratory tract infections in patients with HIV infection in the North France AIDS Reference Center. 36TH Intenscience Conference on Antimicrobial Agents and Quemothotherapy. New Orleans. September 1996 [Abstract I 026].
113. Miller RF, Foley NM, Kessel D, Jeffrey AA. Community acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. *Thorax* 1994;49:367-8.
114. Ruzi JD, Rosen MJ: The changing spectrum of pulmonary complications of HIV infection. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:A820.
115. Gebhardt M, Rickenbach M, Egger M and the Swiss HIV Cohort Study. Impact of antiretroviral combination therapies on AIDS surveillance reports in Switzerland. *AIDS* 1998;12:1195-201.
116. Mouton Y, Alfandari S, Valette M et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalization in 10 French AIDS reference centres.

- Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. AIDS 1997;11:F101-F105.
117. Egger M, Hirschel B, Francioli P et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV-infected patients in Switzerland: a prospective multicentre study. BMJ 1997;315:1194-9.
118. Centers for Disease Control. Update: Trends in AIDS incidence, deaths and prevalence- United States, 1996. MMWR 1997;46 (8):164-173.
119. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998;338:853-60.
120. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy 1997;11:1731-8.
121. Viciano P, Lozano F, Galvez C, González-Serrano M, Gutierrez-Rave V, Suarez I. Grupo Andaluz para el Estudio de Enfermedades Infecciosas. Variaciones del uso de antirretrovirales en Andalucía. Estudios mediante encuestas de prevalencia en consultas externas 1992-1997. VIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Palma de Mallorca. Mayo 1998 [Abstract 18-6].
122. Falcó V, Fernández de Sevilla T, Alegre J et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: a prospective study of 68 episodes. Eur Respir J 1994;7:235-9.
123. Burack JH, Hahn JA, Saint-Maurice D, Jacobson MA. Microbiology of community-acquired bacterial pneumonia in persons with and at risk for human immunodeficiency virus type 1 infection. Arch Intern Med 1994;154:2589-96.

124. Hernández-Flix S, Castella J, Puzo C et al. Neumonía bacteriana en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *An Med Intern* 1992;9:175-7.
125. Tumbarello M, Tacconelli E, Gaetano K et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients. Analysis of risk factors and prognostic indicators. *J Acq Immun Def Synd* 1998;18:39-45.
126. Amin Z, Miller RF, Shaw J. Lobar or segmental consolidation on chest radiographs of patients with HIV infection. *Clin Radiol* 1997;52:541-5.
127. De Gracia J, Miratvilles M, Mayordomo C et al. Empiric treatments impair the diagnostic yield of BAL in HIV-positive patients. *Chest* 1997;111:1180-6.
128. Emmons W, Reichwein B, Winslow DL. *Rhodococcus equi* infection in the patient with AIDS: literature review and report of an unusual case. *Rev Infect Dis* 1991;13:91-6.
129. Harvey RL, Sunstrum JC. *Rhodococcus equi* infection in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Rev Infect Dis* 1991;13:139-45.
130. Weingarten JS, Huang DY, Jackman JD Jr. *Rhodococcus equi* pneumonia. An unusual early manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1988;94:195-6.
131. Sane DC, Durack DT. Infection with *Rhodococcus equi* in AIDS. *N Engl J Med* 1986;314:56-7.
132. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: a five-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11:586-99.
133. Granados A, Podzamczar D, Gudiol F, Manresa F. Pneumonia due to *Legionella pneumophila* and pneumococcal pneumonia: similarities and differences of presentation. *Eur Respir J* 1989;2:130-4.

134. Fang D, Fine M, Orloff J et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990;69:307-16.
135. Ansola P, Sobradillo V, Baranda F, Gaztelurrutia L, Llorente JL, Antoñana JM. Neumonías adquiridas en la comunidad de Vizcaya. *Arch Bronconeumol* 1990;263:103-7.
136. Murie Carrillo de Albornoz M, Hueto Pérez de Heredia J, Sánchez-Alvarez J, Tiberio López G, Hernández Palacios R, Rivero Puente A. Epidemiología de las neumonías adquiridas en la comunidad del Area de Salud I de Navarra. *Med Clin (Barc)* 1991;97:50-2.
137. Almirall J, Casado M, Valls F et al. Estudio prospectivo de las neumonías extrahospitalarias atendidas en un hospital general. Error diagnóstico. *Med Clin (Barc)* 1991;97:250-4.
138. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R et al. Aetiology of community acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicentre prospective study. *Thorax* 1991;46:508-11.
139. Pareja A, Bernal C, Leyva A, Piedrola G, Maroto MC. Etiology study of patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1992;101:1207-10.
140. Neill AM, Martin IR, Weir R et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996;51:1010-6.
141. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996;51:179-84.

142. Bohte R, van Furth R, van den Broek PJ. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995;50:543-7.
143. Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance of Legionnaires' disease. *Arch Intern Med* 1994;154:2417-22.
144. Straus WL, Plouffe JF, File TM et al. Risk factors for domestic acquisition of Legionnaires' disease. *Arch Intern Med* 1996;156:1685-92.
145. Huang L, Stansell JD. AIDS and the lung. *Med Clin N Am* 1996;80:775-801.
146. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984;100:663-71.
147. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998;12:885-93.
148. Noskin GA, Glassroth J. Bacterial pneumonia associated with HIV-1 infection. *Clin Chest Med* 1996;17:713-23.
149. Chaisson RE. Bacterial pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Infect* 1989;4:133-8.
150. Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC. Pneumococcal disease during HIV infection. *Ann Intern Med* 1992;117:314-24.
151. Dropulic LK, Leslie JM, Eldred LJ, Zenilman J, Sears CL. Clinical manifestations and risk factors of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1995;171:930-7.
152. Gruden JF, Klein JS, Webb WR. Percutaneous transthoracic needle biopsy in AIDS: analysis in 32 patients. *Radiology* 1993;189:567-71.

153. Washington JA II. Noninvasive diagnostic techniques for lower respiratory infections. En: Pennington JE. Respiratory infections: Diagnosis and Treatment. New York: Raven Press; 1984. p. 41-54.
154. Baselki US, Wunderink RG. Bronchoscopic diagnosis of pneumonia. Clin Microbiol Rev 1994;7:533-8.
155. Murray PR, Washington JA II. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clin Proc 1975;50:339-44.
156. Gleckman R, DeVita J, Hibert D, Pelletier C, Martin R. Sputum gram stain assessment in community-acquired bacteremic pneumonia. J Clin Microbiol 1988;26:846-9.
157. Bartlett JG, Finegold SM. Bacteriology of expectorated sputum with quantitative culture and wash technique compared to transtraqueal aspirates. Am Rev Respir Dis 1978;117:1019-27.
158. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Clin Infect Dis 1998;26:811-38.
159. Roson B, Carratala J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study on the usefulness of sputum gram stain in the diagnosis and initial therapy of moderate-to-severe community-acquired pneumonia. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, September 1998 [Abstract L-106].
160. Guzzetta P, Toews GB, Robertson KJ, Pierce AK. Rapid diagnosis of community-acquired bacterial pneumonia. Am Rev Respir Dis 1983;128:461-4.
161. Leach RP, Coonrod JD. Detection of pneumococcal antigens in the sputum in pneumococcal pneumonia. Am Rev Respir Dis 1977;116:847-51.

162. Edelstein PH, Meyer RD, Finegold SM. Laboratory diagnosis of Legionnaires' disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:317-27.
163. García Leoni ME, Moreno S, Rodeño P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Pneumococcal pneumonia in adult hospitalized patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 1992;152:1808-12.
164. Light RW. Pleural diseases. *Disease-A-Month* 1992;38:266-331.
165. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG et al. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1970;69:507-12.
166. Kollef M, Bock K, Richards R, et al. The safety and diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995;122:143-8.
167. Jiménez P, Saldías F, Meneses M et al. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in patients with community-acquired pneumonia. Comparison between bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter cultures. *Chest* 1993;103:1023-7.
168. Wimberley N, Bass JB, Boyd BW et al. Use of a bronchoscopy protected catheter brush for the diagnosis of pulmonary infections. *Chest* 1982;81:556-62.
169. Ewig S, Marklein G, Nachtsheim KH, Schäfer H, Lüderitz B. Quantitative Kulturen in der Pneumoniediagnostik- eine Methode für die Routine? *Med Klin* 1998;93:165-9.
170. Kahn FW, Jones JM. Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. *J Infect Dis* 1987;155:862-9.
171. Kirkpatrick MB, Bass JB Jr. Quantitative bacterial cultures of bronchoalveolar lavage fluids and protected brush catheter specimens from normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:546-8.

172. Torres A, El-Ebiary M. Invasive diagnostic techniques for pneumonia: protected specimen brush, bronchoalveolar lavage, and lung biopsy methods. *Infect Dis Clin N Am* 1998;12:701-21.
173. Broaddus C, Dake MD, Stulberg MS et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985;102:747-52.
174. De Gracia J, Curull V, Riba et al. Importancia del lavado broncoalveolar en el diagnóstico temprano de la afección pulmonar difusa en el paciente inmunodeprimido. *Med Clin (Barc)* 1987;89:728-32.
175. Jules-Elysee KM, Stover DE, Zaman MB et al. Aerosolized pentamidine: Effect on diagnosis and presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Intern Med* 1990;112:750-7.
176. Mattay RA, Moritz ED. Invasive procedures for diagnosing pulmonary infections: A critical review. *Clin Chest Med* 1981;2:3-18.
177. Vander Els NJ, Stover DE. Approach to the patient with pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1996;17:767-85.
178. Falguera M, Nogues A, Ruiz-González, García M, Puig T, Rubio-Caballero M. Transthoracic needle aspiraton in the study of pulmonary infections in patients with HIV. *Chest* 1994;106:697-702.
179. Wallace JM, Batra P, Gong H, Ovenfors CO. Percutaneous needle lung aspiration for diagnosing pneumonitis in the patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 1985;131:389-92.
180. Scott WW, Kuhlman JE. Focal pulmonary lesions in patients with AIDS: percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiology* 1991;180:419-21.

181. Ayerbe R, Verano A, Capote F, Cuello JA, Pachón JA, Segado A. Punción aspirado pulmonar en el diagnóstico etiológico de las neumonías. *Rev Clin Esp* 1994;194:270-5.
182. Pachón J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:369-73.
183. Prados Reguera MD. Neumonías con riesgo adquiridas en la comunidad. Etiología, pronóstico y tratamiento. Tesis doctoral, Sevilla 1991.
184. Celis R, Torres A, Ramirez J *et al.* Biopsia pulmonar por minitoracotomía en el síndrome de distress respiratorio del adulto sometido a ventilación mecánica. Valor diagnóstico. *Medicina Intensiva* 1985;9:180-4.
185. Scadding JG. Lung biopsy in the diagnosis of diffuse lung disease. *BMJ* 1970;2:557-664.
186. Harkin Tj, Ciotoli C, Addrizzo-Harris DK, Naidich DP, Jagirdar J, Rom WN. Transbronchial needle aspiration (TBNA) in patients infected with HIV. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1913-8.
187. Venkatesan P, MacFarlane JT. Epidemiology, pathogenesis and prevention of pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 1991;4:145-9.
188. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assesment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
189. Mandell LA, Niederman M. The Canadian community-acquired pneumonia consensus conference group. Antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in adults: a conference report. *Can J Infect Dis* 1993;4:25-28.
190. Dorca J, Bello S, Blanquer J *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la neumonía de adquisición comunitaria. *Arch Bronconeumol* 1997;33:240-6.

191. Huchon G, Woodhead G, Gialdroni-Grassi G et al. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998;11:986-91.
192. Selik RM, Chu SY, Ward MD. Trends in infectious diseases and cancers among persons dying of HIV infection in the United States from 1987 to 1992. *Ann Intern Med* 1995;123:933-6.
193. Afessa B, Green W, Chiao J, Frederick W. Autopsy findings in HIV-infected inner-city patients. *J Acquir Immune Def Syndr* 1992;5:132-6.
194. Nichols L, Balogh K, Silverman M. Bacterial infections in the acquired immunodeficiency syndrome: clinicopathologic correlations in a series of autopsy cases. *Am J Clin Pathol* 1990;92:326-43.
195. Lucas S, Hounnou A, Baumel A et al. The pathology of adult HIV infection in Abidjan, Cote d'Ivoire. VIII International Conference on AIDS. Amsterdam, June 21-25, 1992 [Abstract PoB 3751].
196. De Cock KM, Porter A, Odehouri K et al. Rapid emergence of AIDS in Abidjan, Ivory Coast. *Lancet* 1989;2:408-11.
197. Simani P, Gilks C, Brindle R et al. The role of pneumococcal disease among HIV seropositive and seronegative patients with acute pneumonia in Nairobi, Kenya. VIII International Conference on AIDS. Amsterdam, June 21-25, 1992 [Abstract PoB 3899].
198. Bartlett BG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618-24.
199. Fick RB, Reynolds HY. Changing spectrum of pneumonia: news media creation or clinical reality? *Am J Med* 1983;74:1-7.

200. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: incidence, etiology, and impact. *Am J Med* 1985;78:32S-7S.
201. US Dept of Commerce Bureau of the Census. Monthly vital statistics report 1997;45:21-4.
202. Martínez de Aragón MV, Llácer A, Martínez Navarro JF. Mortalidad por enfermedades infecciosas en España:1980-1995. *Bol Epidemiol Semanal* 1998;6:165-72.
203. Alonso F, Guillen V, Guerra J et al. Neumonías extrahospitalarias. *An Med Intern* 1986;suppl 1:5-10.
204. McFarlane JT, Finch RG, Ward MJ, Macrae AD. Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982;2:255-8.
205. Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;274:134-41.
206. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991;115:428-36.
207. Almirall J, Mesalles, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995;107:511-6.
208. Rello J, Quintana E, Ausina V, Net A, Prats G. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis in outcome. *Chest* 1993;103:232-5.
209. Leroy O, Santré C, Beuscart C et al. A five year study of severe community acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995;21:24-31.
210. Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A et al. Severe community-acquired-pneumonia: Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312-8.

211. Gómez J, Baños V, Ruíz Gómez J et al. Prospective study of epidemiology and prognostic factors in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:556-60.
212. Ramos Martínez A, Portero Navío JL, Sanz Carabaña P et al. Factores relacionados con la mortalidad de ancianos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. *An Med Intern* 1998;15:353-7.
213. González González G, Santoralia Fernández F, González Reimers E et al. Factores pronósticos de las neumonías. Revisión de 251 casos. *An Med Intern* 1988;5:621-5.
214. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
215. The British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Hosp Med* 1993;49:346-50.
216. Atlas SJ, Benzer TI, Borowsky LH et al. Safely increasing the proportion of patients with community acquired pneumonia treated as outpatients. An intervention trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1350-6.
217. Servicio Andaluz de Salud. Explotación de bases del CMBD 1995. Estadísticos de referencia andaluza del sistema de agrupación de registros de pacientes (GDRs). Sevilla, Junta de Andalucía, Consejería de Salud; 1996.
218. Consejería de Salud. Transformación de la red hospitalaria de Andalucía 1982-1995, nº R-6248. Sevilla: Junta de Andalucía, Consejería de Salud; 1996. p. 115-47.
219. Thorsteinson SB, Musher DM, Fagan T. The diagnostic value of sputum culture in acute pneumonia. *JAMA* 1975;50:339-44.

220. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and multiple-organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
221. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Fourth ed; approved standard. Doc M7-A4 (ISBN 1-56238-309-4). National Committee for Clinical Laboratory Standards, 940 West Valley Road, suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087. USA
222. Kramer MS. Clinical epidemiology and biostatistics. A primer for clinical investigators and decision-makers. Nueva York: Springer-Verlag; 1988.
223. Miettinen OS. Simple interval estimation of Risk Ratio. *Am J Epidemiol* 1974;100:515-6.
224. Carrasco JL, Hernán MA. Estadística multivariante en las ciencias de la vida. Madrid: Editorial Ciencia 3; 1993.
225. Burgos Rodriguez R. Metodología de la investigación y escritura científica. Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública; 1996.
226. Almirall J, Morato Y, Riera F, Verdaguer H, Prim R, Coll P. Incidency of community acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicenter study. *Eur Respir J* 1993;6:14-8.
227. Aguirre Y, Bilbao JJ, Olarreaga M, Narzábal M, Aguinaga JR, Ventura Y. Neumonías adquiridas en la comunidad de Andoain. *Aten Primaria* 1993;12:359-62.
228. Segreti J. Community-acquired pneumonia: new pathogens, new resistance patterns. *Infect Med* 1996;13(suppl A):9-14.

229. Alonso JL, Escolar F, Samperiz AI, Olaz F, Rubio T, Ayuso T. Frecuencia de las diversas patologías en el Servicio de Medicina Interna de un hospital comarcal. *An Med Intern* 1988;5 (suppl 3):30.
230. Vaqué J y grupo de trabajo EPINE. Informe de la evolución de la prevalencia de infecciones nosocomiales según las encuestas de 1990-1994. Madrid: Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias, 1995.
231. Asenjo MA, Gatell JM, Vanrell JA et al. El coste hospitalario del sida. *Todo hospital* 1991;82:45-51.
232. Green J, Singer M, Wintfeld N. The AIDS epidemic: a projection of its impact on hospitals 1986-1991. III Conference on AIDS. Washington, 1987 [Abstract MP 205].
233. Mateo Bassetti C, Bussolino A, Di Biagio A et al. Two years survey (1996-1997) of pulmonary manifestations in HIV-infected patients in an Infectious Disease Departement in Northern Italy. 12th World AIDS Conference. Ginebra, Junio-Julio 1998 [Abstract 32261].
234. Irigaray R, Dorca J. Neumonías atípicas. *Arch Bronconeumol* 1996;32:187-95.
235. Musher DM. Pneumococcal infections. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill;1998:879-65.
236. Howard AJ, Dunkin KT, Mussen JM, Palmer SK. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type B invasive disease in Wales. *BMJ* 1991;303:44-5.
237. Pachón I, Muñoz A, Tormo A. Estudio de incidencia de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en España. *Bol Epidemiol Semanal* 1998;6:49-56.

238. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. AIDS cases reported by 31 March 1996. HIV/AIDS Surveillance in Europe. Quarterly Report no. 49;1996.
239. Gostin LO, Ward JW, Baker AC. National HIV case reporting for the United States. A defining moment in the history of the epidemic. *N Engl J Med* 1997;337:1162-7.
240. Hammers FF, Batter V, Downs AM, Cazein AJ, Brunet JB. The HIV epidemic associated to injecting drug use in Europe: geographic and time trends. *AIDS* 1997;11:1365-74.
241. Lot F, Pillonel J, Pinget R, Cazein F, Gouzel P, Laporte A. Diminution brutale du nombre de cas de sida: rôle des nouvelles stratégies thérapeutiques? *BEH* no 11,1997.
242. Greenberg AE, Thomas PA, Landesman SH et al. The spectrum of HIV-1-related disease among outpatients in New York City. *AIDS* 1992;6:849-59.
243. Clark R, Kissinger P. Bacterial pneumonia in adult population with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Epidemiol* 1995;141:176-7.
244. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use and progression of human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* 1995;333:751-6.
245. Cozzi Lepri A, Pezzotti P, Dorrucchi M, Phillips AN, Rezza G. Italian seroconversion study. HIV progression in 854 women and men infected through injecting drug use and heterosexual sex followed up to nine years from seroconversion. *BMJ* 1994;309:1537-42.
246. Von Overbeck J, Egger M, Smith GD et al. Survival in HIV infection: do sex and category of transmission matter? *AIDS* 1994;8:1307-13.

247. Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and non smokers. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:209-16.
248. O'Donnell AE, Pappas LS. Pulmonary complications of intravenous drug abuse. *Chest* 1988;94:251-4.
249. O'Donnell AE, Selig J, Aravamuthan M, Richardson MSA. Pulmonary complications associated with illicit drug use. An update. *Chest* 1995;108:460-3.
250. Glassroth J, Adams GD, Schnoll D. The impact of substance abuse on the respiratory system. *Chest* 1987;91:596-9.
251. De la Fuente L, Barrio G, Vicente J, Bravo MJ, Santacreu J and the Spanish Group for the Study of the Purity of Seized Drugs. Temporal and geographic variations in the characteristics of the heroin seized in Spain and their relation with the route of administration. *Drug Alcohol Depend* 1996;40:185-94.
252. Plan Nacional sobre Drogas. Sistema Estatal de Información sobre toxicomanías (SEIT). Informe del año 1995. Madrid: Delagación del gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Interior; 1996.
253. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS et al. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146:2179-85.
254. Fernández-Solá J, Junqué A, Estruch R, Monforte R, Torres A, Urbano-Márquez A. High alcohol intake as a risk and prognostic factor of community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995;155:1649-54.
255. Westerberg VS. Alcohol measuring scales may influence conclusions about the role of alcohol in human immunodeficiency virus (HIV) risk and progression to the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Epidemiol* 1992;135:719-25.

256. Fife D, Crane GL, Bishburg E. Cumulative AIDS incidence and altered pneumonia mortality. *Am J Prev Med* 1991;7:450-3.
257. Castilla J, Gutiérrez A, Ramos B, Camarero M, Burgos M, Noguer I. Patrón de enfermedades diagnósticas de sida en adultos y adolescentes en España, 1988-1993: *Med Clin (Barc)* 1996;106:246-50.
258. Schwartländer B, Horsburgh R, Hamouda O, Skarabis H, Koch MA. Changes in the spectrum of AIDS-defining conditions and decrease in CD4+ lymphocyte counts at AIDS manifestation in Germany from 1986 to 1991. *AIDS* 1992;6:413-20.
259. Phair J, Munoz A, Detels R et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1990;322:161-5.
260. The Pulmonary Complications of HIV infection Study Group: Design of a prospective study of a prospective study of the pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Epidemiol* 1993;46:497-507.
261. Havlik JA, Horsburgh CR, Metchock B et al. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiological trends. *J Infect Dis* 1992;165:577-80.
262. Ellner JJ, Goldberger MJ, Parenti DM. *Mycobacterium avium* infection and AIDS: therapeutic dilemma in rapid evolution. *J Infect Dis* 1991;163:1326-35.
263. Horsburgh CR, Selik RM. The epidemiology of disseminated nontuberculosis mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 1989;139:4-7.

264. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Cuantificación de la carga vírica en la asistencia de los pacientes con infección por VIH. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad y Consumo. Enero 1997.
265. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med* 1996;2:625-9.
266. Donovan RM, Bush CE, Markowitz NP, Baxa DM, Saravolatz LD. Changes in virus load markers during AIDS-associated opportunistic infections diseases in human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis* 1996;174:401-3.
267. Busch CE, Donovan RM, Markowitz NP, Kvale P, Saravolatz LD. A study of HIV RNA viral load in AIDS patients with bacterial pneumonia. *J Acq Immun Def Syndr* 1996;13:23-26.
268. Villar-Arias A, Pinilla-Moraza J, Labarga-Echeverría P, Antón-Botella F. Changes in viral load during acute respiratory infections in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:1601-1602.
269. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-91.
270. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infections. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4+ positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990;322:941-9.
271. Anonymous. State-of-the-art conference on azidothymidine therapy for early HIV infection. *Am J Med* 1990;89:335-44.
272. Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-81.

273. Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992;327:581-7.
274. Abrams DI, Goldmam AI, Launer C et al. A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994;330:657-62.
275. Spruance SL, Pavia AT, Mellors JW. Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine-experienced patients. A randomized double-blind, controlled trial. Bristol-Myers Squibb stavudine 019 study group. *Ann Intern Med* 1997;126:355-63.
276. Fischl MA, Stanley K, Collier AC et al. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 1995;122:24-32.
277. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes ME et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996;335:1081-90.
278. Delta Coordinating Committee. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996;348:283-91.
279. Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996;335:1099-1106.

280. CAESAR Coordinating Committee. Randomized trial of the addition of lamivudine or lamivudine plus zalcitabine to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet* 1997;349:1413-21.
281. Cameron B, Heath-Chiozzi M, Kravcik S et al. Prolongation of life and prevention of AIDS in advanced HIV immunodeficiency with ritonavir. 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington DC, Febrero 1998 [Abstract LB6a].
282. Gulick R, Mellors J, Havlir D et al. Potent and sustained antiretroviral activity of indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington DC, Febrero 1998 [Abstract LB7].
283. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 1997; 277:1962-9.
284. Centers for Disease Control and Prevention. Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection and guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* 1998;47(RR-5):1-41.
285. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 1998; 280:78-86.
286. Gazzard B, Moyle G, on behalf of BHIVA Guidelines Writing Committee. 1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1998;352:314-6.

287. Biedma D, Bascuñana A, Viciano P et al. Experiencia clínica con zidovudina en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Análisis de 117 casos. *Rev Clin Esp* 1992;191:187-92.
288. Carpi J. Treating iv drug users- a difficult task. *AIDS Patient Care* 1987;1:21-4.
289. Dorrucci M, Pezzotti P, Phillips AN, Alliegro MB, Rezza G and the HIV Seroconversion Study. Antiretroviral treatment and progression to AIDS in HIV seroconverters from different risk groups. *AIDS* 1997;11:461-7.
290. Metha S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997;11:1665-70.
291. Viciano P, Lozano F, Gálvez C, González-Serrano M, Gutiérrez-Rave V, Suarez I. Grupo Andaluz para el Estudio de Enfermedades Infecciosas. Variaciones del uso de antirretrovirales en Andalucía. Estudio mediante encuestas de prevalencia en consultas externas 1992-1997. VIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Palma de Mallorca, mayo 1998 [Abstract 18-6].
292. Viciano P, Miralles-Martín P, Knobel H, Gatell JM. Actualización de las profilaxis de las infecciones oportunistas en la era de los inhibidores de la proteasa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16 (supl 1):1-10.
293. Centers for Disease Control and Prevention. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1997;46:861-7.
294. Tumbarello E, Tacconelli E, Cauda R, Ortone L. Secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia does not prevent bacterial pneumonia in HIV infected patients. *AIDS* 1996;10:1603-4.

295. Liñares J, Pallarés R, Alonso T et al. Trends in the antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992;15:99-105.
296. Kayser FJ, Morenzoni G, Santaman P. The second european collaborative study on frequency of antimicrobial resistance on *Haemophilus influenzae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;8:810-7.
297. Perea EJ, García MC, Pedrola G et al. Resistencias en *Haemophilus influenzae* en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993;11:19-28.
298. Zinner SH, Mayer KH. Sulfonamides and trimethoprim. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. p. 325-334.
299. Frankel RE, Virata M, Hardalo C, Altice FL, Friedland G. Invasive pneumococcal disease: clinical features, serotypes, and antimicrobial resistance patterns in cases involving patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1996;23:577-84.
300. American College of Physicians. *Guide for adult immunization*. Philadelphia: ACP; 1990.
301. Pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR* 1989;38:64-76.
302. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:177-83.
303. French N, Gilks CF, Mujugira A, Fasching C, O'Brien J, Janoff EN. Pneumococcal vaccination in HIV-1-infected adults in Uganda: humoral response and two vaccine failures. *AIDS* 1998;12:1683-9.

304. Willocks LJ, Vithayathil K, Tang A, Noone A. Pneumococcal vaccine and HIV infection: report of a vaccine failure and reappraisal of its value in clinical practice. *Genitourin Med* 1995;71:71-2.
305. Huang KL, Ruben FL, Rinaldo CR Jr, Kingsley L, Lyter DW, Ho M. Antibody response after influenza and pneumococcal immunization in HIV-infected homosexual men. *JAMA* 1987;257:2047-50.
306. Klein RS, Selwyn PA, Maude D, Pollard C, Freeman K, Schiffman G. Response to pneumococcal vaccine among asymptomatic heterosexual partners of persons with AIDS and intravenous drug users infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1989;160:826-31.
307. Ochs HD, Junker AK, Collier AC, Virant FS, Handsfield HH, Wedgwood RJ. Abnormal antibody responses in patients with persistent generalized lymphadenopathy. *J Clin Immunol* 1988;8:57-63.
308. Nielsen H, Kvinesdal B, Benfield TL, Lundgren JD, Konradsen HB. Rapid loss of specific antibodies after pneumococcal vaccination in patients with human immunodeficiency virus-1 infection. *Scan J Infect Dis* 1998;30:597-601.
309. Talesnik E, Vial PA, Labarca J, Mendez C, Soza X. Time course of antibody response to tetanus toxoid and pneumococcal capsular polysaccharides in patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;19:471-7.
310. Janoff EN, Fasching C, Ojoo JC, O'Brien J, Gilks CF. Responsiveness of human immunodeficiency virus type 1-infected Kenyan women with and without prior pneumococcal disease to pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1997;175:975-8.
311. Lue C, Tarkowski A, Metecky J. Systemic immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine induces a predominant IgA2 response of peripheral blood

- lymphocytes and increases of both serum and secretory anti-pneumococcal antibodies. *J Immunol* 1988;140:3793-800.
312. Rodriguez-Barradas MC, Groover JE et al. IgG antibody to pneumococcal capsular polysaccharide in human immunodeficiency virus-infected subjects: persistence of antibody in responders, revaccination in nonresponders and relationship of immunoglobulin allotype to response. *J Infect Dis* 1996;173:1347-53.
313. Mufson MA, Hughey DF, Turner CE, Schiffman G. Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991;9:403-7.
314. Steinhoff MC, Auerbach BS, Nelson K et al. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b vaccines in men with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;325:1837-42.
315. Musher D, Goree A, Murphy T et al. Immunity to *Haemophilus influenzae* type b in young adults: correlation of bactericidal and opsonizing activity of serum with antibody to polyribosylribitol phosphate and lipooligosaccharide before and after vaccination. *J Infect Dis* 1986;154:935-43.
316. Kulhs TL, Viering TP, Leach CT et al. Relapsing pneumococcal bacteremia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1992;14:1050-4.
317. Teira R, Virosta M, Baraia-Etxaburu J et al. Neumonías bacterianas como marcador de riesgo de nuevas enfermedades bacterianas en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;14:361-6.
318. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1900-2000. *Bull World Health Organ* 1994;72:213-220.
319. World Health Organization. Tuberculosis. A global emergency. Ginebra; 1994.

320. Jones JL, Burwen DR, Fleming PL et al. Tuberculosis among AIDS patients in the United States, 1993. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;12:293-7.
321. De March Ayuela P. Tuberculosis y sida. Situación en España. Perspectivas. *Rev Clin Esp* 1990;186:365-8.
322. Castilla J, Guerra L, Cañón J, Noguera I, Parras F. Descenso de la incidencia de tuberculosis siguiendo a la introducción de los nuevos tratamientos frente al VIH. *Rev Clin Esp* (en prensa).
323. McMacken M, Castro KG. La tuberculosis y el virus de la inmunodeficiencia humana en los Estados Unidos, 1985-1992. *Bol Oficina Saint Panam* 1994;117:77-83.
324. Caminero JA. Situación actual de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol* 1994;30:371-4.
325. García Ordoñez MA, Colmenero JD, Valencia A et al. Incidencia y espectro clínico actual de la tuberculosis en un área sanitaria metropolitana del sur de España. *Med Clin (Barc)* 1998;110:51-5.
326. Rey R, Ausina V, Casal M et al. Situación de tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin (Barc)* 1995;105:703-7.
327. Daley CL, Small PM, Schecter GF et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326:231-5.
328. Di Perri G, Danzi MC, Dechecci G et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 1989;2:1502-4.

329. Grupo Italiano di Studio Tuberculosis e AIDS. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. *JAMA* 1995;274:143-8.
330. Miró JM, Buira E, Mallolas J, Gallart T, Moreno A, Zamora L. Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1994;102:566-70.
331. Centers for Diseases Control and Prevention. HIV/AIDS surveillance report 1994;6:1-17.
332. Bartlett JG. Pneumonia in the patient with HIV infection. *Infect Dis Clin N Am* 1998;12:807-20.
333. Stansell JD, Charlebois E, Turner J et al. Baseline and time variable predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV infected patients: results of the Pulmonary Complications of HIV Infection Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:A977.
334. Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E. Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:60-6.
335. Podzamecz D, Salazar A, Jiménez J. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1995;122:755-61.
336. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group Protocol 021. *N Engl J Med* 1992;327:1842-8.

337. O'Brien RJ. Mycobacterial diseases. The epidemiology of nontuberculosis mycobacterial disease. Clin Chest Med 1989;3:407-18.
338. Blanchard DK. Mycobacteria and AIDS. J Fla Med Assoc 1992;79:175-6.
339. Greene JB, Sidhu GS, Lewin S et al. *Mycobacterium avium-intracellulare*: A cause of disseminated lifethreatening infection in homosexuals and drug abusers. Ann Intern Med 1982;97:539-46.
340. Macher AM, Kovacs JA, Gill V et al. Bacteremia due to *Mycobacterium avium-intracellulare* in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1982;99:782-5.
341. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM et al. Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. N Engl J Med 1993;29:828-33.
342. Wallace JM, Hannah JB. *Mycobacterium avium complex* infection in patients with the acquired immunodeficiency virus syndrome. A clinicopathologic study. Chest 1988;93:926-32.
343. Packer SJ, Cesario T, Williams JH. *Mycobacterium avium complex* infection presenting as endobronchial lesions in immunosuppressed patients. Ann Intern Med 1988;109:389-93.
344. Pintado V, Martín-Davila P, Quereda C et al. *Mycobacterium kansasii* infections in HIV-infected and non-HIV infected patients. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, septiembre 1998 [Abstract I-139].
345. Fels AOS. Pulmonary effects of AIDS: bacterial and fungal pneumonias. Clin Chest Med 1988;9:449-57.

346. Knockhaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Primary *Candida* pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine* 1993;72:137-42.
347. Karalus NE, Cursons RT, Lengh RA et al. Community-acquired pneumonia aetiology and prognostic index evaluation. *Thorax* 1991;46:413-8.
348. Chou MY, Brown AE, Blevins A, Armstrong D. Severe pneumococcal infection in patients with neoplastic disease. *Cancer* 1983;51:1546-50.
349. Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, Melton LJ, Offord KP. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA* 1982;248:2279-83.
350. Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill FM et al. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr* 1986;109:579-85.
351. Gebo KA, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1996;173:857-62.
352. Goldstein FW, Acar JF and the Alexander Project Collaborative Group. Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*: results of a 1992-93 Western Europe and USA collaborative surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 1996;38 (suppl A):71-84.
353. García de Lomas J y Grupo Español para la Vigilancia de Patógenos Respiratorios. Situación epidemiológica actual y resistencia de los patógenos respiratorios en España. *Med Clin (Barc)* 1998 (suppl 1):44-51.
354. Crewe-Brown HH, Karstaedt AS, Saunders GL et al. *Streptococcus pneumoniae* blood culture isolates from patients with and without immunodeficiency virus infection: alteration in penicillin susceptibilities and in serogroups or serotypes. *Clin Infect Dis* 1997;25:1165-72.

355. Rodríguez-Barradas MC, Tharapel RA, Groover JE et al. Colonization by *Streptococcus pneumoniae* among human immunodeficiency virus-infected adults: prevalence of antibiotic resistance, impact of immunization, and characterization by polymerase chain reaction with BOX primers of isolates from persistent *S. pneumoniae* carriers. *J Infect Dis* 1997;175:590-7.
356. Meynard JL, Barbut F, Blum L et al. Risk factors for isolation of *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin G from patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;22:437-40.
357. Latorre C, Sierra M, Lite J. Estudio prospectivo de las cepas invasivas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en 16 hospitales de Cataluña durante 1996. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:286-91.
358. Roca V, Pérez-Cecilia E, Santillana T, Romero J, Picazo JJ. Estudio comparativo de bacteriemia neumocócica en pacientes con y sin infección por el VIH. *Rev Clin Esp* 1993;192:21-4.
359. Antela A, Guerrero A, Meseguer M et al. Neumonías extrahospitalarias: estudio prospectivo de 101 pacientes adultos e inmunocompetentes durante un año. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993;11:525-30.
360. Venkatesan P, Gladman J, McFarlane JT et al. A hospital study of community acquired pneumonia in the elderly. *Thorax* 1990;45:254-8.
361. Solans P, Gudiol F, Ponz M, Liñares J, Ariza J. Neumonía aguda de adquisición extrahospitalaria. Distribución etiológica en 415 casos. *Rev Clin Esp* 1978;148:367-71.
362. Llorente JL, Zalacaín R, Gaztelorrutia L et al. Características clínicas y etiológicas de la neumonía adquirida en la comunidad en ancianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994;12:21-5.

363. Ostergaard L, Andersen PL. Etiology of community-acquired pneumonia. Evaluation of transtracheal aspiration, blood cultures or serology. *Chest* 1993;104:1400-7.
364. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1450-5.
365. Torres A, Dorca J, Zalacain R et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1456-61.
366. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Mandell: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 1980-2003.
367. Whimbey C, Gold JWM, Polsky B et al. Bacteremia and fungemia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:511-4.
368. Krumholz HM, Sande MA, Lo B. Community-acquired bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome: clinical presentation, bacteriology and outcome. *Am J Med* 1989;86:776-9.
369. Elvira J, López-Suárez A, Clavo A et al. Infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio descriptivo de 35 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16:322-7.
370. Santín Cerezales M, Aranda Sánchez M, Podzamczar Palter D, Maiques Llacer JM, Rigau R, Gudiol Munté F. Espectro de la infección broncopulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp* 1996;196:692-7.

371. Baron AD, Hollander H. *Pseudomonas aeruginosa* bronchopulmonary infection in late human immunodeficiency virus disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:992-6.
372. Salavert Lleti M, Navarro Ibañez V, Roig Rico P et al. Bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con infección por el VIH: estudio clínico-epidemiológico de 17 episodios. *Rev Clin Esp* 1996;196:684-91.
373. Fichtenbaum CJ, Woeltje KF, Powderly WG. Serious *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients infected with human immunodeficiency virus: a case control study. *Clin Infect Dis* 1994;19:417-22.
374. Franzetti F, Cernuschi M, Esposito R, Moroni M. *Pseudomonas* infections in patients with AIDS and AIDS-related complex. *J Intern Med* 1992;231:437-43.
375. Lozano F, Corzo JE, Nogales C, García-Bragado F. Life-threatening *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with infection due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1992;15:751-2.
376. Kielhofner M, Atamar RL, Hamill RJ, Musher DM. Life-threatening *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1992;14:403-11.
377. Ainsworth JG, Mitchell D, Harris JRW. Successful prevention of recurrent pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* in a patient with AIDS. *Int J STD AIDS* 1995;6:123-4.
378. Doyle RL, Doherty JJ, Zimmerman LH. Recovery of *Pseudomonas aeruginosa* specimens from HIV positive patients being evaluated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Thorax* 1995;50:548-50.
379. Ali NJ, Kessel D, Miller RF. Bronchopulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients infected with human immunodeficiency virus. *Genitourin Med* 1995;71:73-7.

380. Shepp DH, Tang ITL, Ramundo MB, Kaplan MH. Serious *Pseudomonas aeruginosa* infection in AIDS. J Acq Immun Def Syndr 1994;7:823-31.
381. Asboe D, Gant V, Aucken H et al. Persistence of *Pseudomonas aeruginosa* strains in respiratory infection in AIDS patients. AIDS 1998;12:1771-5.
382. Bouza Santiago E, Blázquez Garrido R, Rodríguez-Creixems M, Moreno-Guillén S, Miralles P, Alonso Fernández R. Bacteriemia causada por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con SIDA. Rev Clin Esp 1996;196:698-702.
383. Steinhart R, Reingold AL, Taylor F, Anderson G, Wenger JD. Invasive *Haemophilus influenzae* infections in men with HIV infection. JAMA 1992;268:3350-2.
384. Farley MM, Stephens DS, Brachman PS, Harvey RC, Smith DJ, Wenger JD and the CDC meningitis surveillance group of Invasive *Haemophilus influenzae* in adults. A prospective, population-based surveillance. Ann Intern Med 1992;116:806-12.
385. Deulofeu F, Nava JM, Belle F et al. Prospective epidemiological study of invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:633-8.
386. Casadevall A, Dobroszycki J, Small C, Pirofski LA. *Haemophilus influenzae* type B bacteremia in adults with AIDS and at risk of AIDS. Am J Med 1992;92:587-90.
387. Schlamm HT, Yancovitz SR. *Haemophilus influenzae* pneumonia in young adults with AIDS, ARC, or risk of AIDS. Am J Med 1989;86:11-4.
388. Takala Ak, Eskola J, van Alphen Loek. Spectrum of invasive *Haemophilus influenzae* type B disease in adults. Arch Intern Med 1990;150:2573-6.

389. Verville ET, Huycke MM, Greenfield RA, Fine DP, Kuhls TL, Slater LN. *Rhodococcus equi* infections of humans. 12 cases and a review of the literature. *Medicine* 1994;73:119-32.
390. Prescott JF. *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:20-34.
391. Scott MA, Graham BS, Verrall R et al. *Rhodococcus equi* an increasingly recognized opportunistic pathogen. Report of 12 cases and review of 65 cases in the literature. *Am J Clin Pathol* 1995;103:649-55.
392. Laskey JA, Pulkingham N, Powers MA, Dureack DT. *Rhodococcus equi* causing human pulmonary infection: review of 29 cases. *South Med J* 1991;13:909-20.
393. Kaye MG, Fox MJ, Bartlett JG, Braman SS, Glassroth J. The clinical spectrum of *Staphylococcus aureus* pulmonary infection. *Chest* 1990;97:788-92.
394. Watakunakorn C. Bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1987;19:623-7.
395. Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ Jr, Marine WM. Bacterial pneumonia during Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med* 1971;127:1037-41.
396. Potgieter PD, Hammond JMJ. Etiology and diagnosis of pneumonia requiring ICU admission. *Chest* 1992;101:199-203.
397. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest* 1994;105:1487-95.

398. Olaechea PM, Quintana JM, Gallardo MS, Insausti J, Maravi E, Alvarez B. A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admissions. *Intensive Care Med* 1996;22:1294-1300.
399. Levine SJ, White DA, Fels AO. The incidence and significance of *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from patients infected with the human immunodeficiency virus. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:89-93.
400. Pachón J, Cordero E, Caballero FJ. Importancia de otros patógenos piógenos clásicos (*Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos y otros) en la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 1997;110 (supl 1):65-67.
401. Vernet M, Torres Marti A, Estruch R, Ussetti P, Fernández Huerta JM, Urbano Márquez A. Infecciones pulmonares por *Streptococcus viridans*. A propósito de cinco casos. *Med Clin (Barc)* 1983;80:660-2.
402. Aran X, Broquetas J. Neumonía por *Streptococcus viridans*. *Med Clin (Barc)* 1983;81:501.
403. Gutiérrez Cebollada J, Alvarez Lerma F, Molina Latorre R. Neumonía extrahospitalaria por *Streptococcus viridans*. *Med Clin (Barc)* 1987;88:38.
404. Montes M, Cilla G, Marimon JM, Díaz de Tuesta JL, Pérez Trallero E. *Coxiella burnetii* infection in subjects with HIV infection and HIV infection in patients with Q fever. *Scand J Infect Dis* 1995;27:344-6.
405. Raoult D, Levy PY, Dupont HT et al. Q fever and HIV infection. *AIDS* 1993;7:81-6.
406. Rivero A, Esteve A, Lozano F et al. Q fever in HIV-infected patients. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, septiembre 1998 [Abstract I-131].
407. Nguyen ML, Yu VL. *Legionella* infection. *Clin Chest Med* 1991;12:257-69.

408. Chalasani NP, Valdecanas AL, Gopal AK, McGowan JE, Jurado RL. Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without underlying risks. *Chest* 1995;108:932-6.
409. Pachón J, Verano A. Utilidad del esputo para el diagnóstico etiológico de las neumonías. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1989;7:68-71.
410. Capell S, Javaloyas de Morlius M, Sánchez Rodríguez C et al. Etiología de las neumonías extrahospitalarias en un medio urbano. *Med Clin (Barc)* 1984;84:4-7.
411. Levy M, Dormer F, Brion L, Leturdy F, Carbon C. Community-acquired pneumonia. Importance of initial noninvasive bacteriologic and radiographic investigations. *Chest* 1988;92:43-8.
412. Torres A, De la Bellacasa JP, Rodríguez-Roisin R et al. Diagnostic value of telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia using the Metras catheter. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:117-20.
413. Zaval DC, Schoell JE. Ultrathin needle aspiration of the lung in infectious and malignant disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:125-31.
414. Dorca J, Boada J, Verdaguer R et al. The transthoracic aspiration with ultrathin needle in the diagnosis of bacterial pulmonary infection. *Eur Respir J* 1988;1 (suppl 2):264S.
415. Torres A, Jiménez P, Puig de la Bellacasa J, Celis R, González J, Gea J. Diagnostic value of nonfluoroscopic percutaneous lung needle aspiration in patients with pneumonia. *Chest* 1990;98:840-4.
416. Kantor HG. The many radiologic faces of pneumococcal pneumonia. *Am J Roentgenol* 1981;137:1213-20.
417. Gallant JE, Ko AH. Cavitory pulmonary lesions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;22:671-82.

418. Madridano O. Pulmonary cavities in HIV infected patients. 5th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Copenhagen, septiembre 1995 [Abstract 253].
419. Melton LJ, Hepper NG, Offord KP. Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted County, Minnesota: 1950 to 1974. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1379-82.
420. Sepkowitz KA, Telzak EE, Gold JW et al. Pneumothorax in AIDS. *Ann Intern Med* 1991;114:455-9.
421. Truitt T, Bagheri K, Safirstein BH. Spontaneous pneumothorax in *Pneumocystis carinii* pneumonia: common or uncommon? *Am J Roentgenol* 1992;158:916-7.
422. McClellan MD, Miller SB, Parsons PE, Cohn DL. Pneumothorax with *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. Incidence and clinical characteristics. *Chest* 1991;100:1224-8.
423. Del Arco Galan C, López Rodríguez C, Santos I, Sánchez Molini P. Neumotórax, neumomediastino y enfisema subcutáneo en la neumonía por *Pneumocystis carinii*. *Rev Clin Esp* 1991;188:434-5.
424. Sandhu JS, Goodman PC. Pulmonary cysts associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Radiology* 1989;173:33-5.
425. Delvecchio G, Fracassetti O, Lorenzi N, Michetti L. Pneumothorax in AIDS. *Minerva Med* 1992;83:261-4.
426. Byrnes TA, Brevig JK, Yeoh CB. Pneumothorax in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:546-50.
427. Libanore M, Bicocchi R, Sighinolfi L, Ghinelli F. Pneumothorax during pulmonary toxoplasmosis in an AIDS patient. *Chest* 1991;100:1184.

428. Rivero A, Lozano F, Esteve A et al. Spontaneous pneumothorax etiology in patients with HIV infection. 12th World AIDS Conference. Ginebra, junio-julio 1998 [Abstract 32260].
429. Musher D, Goree A, Murphy T et al. Immunity to *Haemophilus influenzae* type b in young adults: correlation of bactericidal and opsonizing activity of serum with antibody to polyribosylribitol phosphate and lipopolysaccharide before and after vaccination. *J Infect Dis* 1986;154:935-43.
430. Peltola H, Käyhty H, Sivonen A et al. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double-blind field study of 100.000 vaccines 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics* 1977;60:730-7.
431. Shurin PA, Pelton SI, Tager IB, Kasper DL. Bactericidal antibody and susceptibility to otitis media caused by nontypable strains of *Haemophilus influenzae*. *J Pediatr* 1980;97:364-9.
432. Schuster MG, Norris AH. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS* 1994;8:1437-41.
433. Dirección General de Salud Pública y Participación. Informe trimestral de casos de SIDA. Sevilla, Junta de Andalucía. Consejería de Salud; 1996.
434. Eveloff SE, Braman SS. Acute respiratory failure and death caused by fulminant *Haemophilus influenzae* pneumonia. *Am J Med* 1990;9:810-7.
435. Berk SL, Shirley A, Holtsclaw A, Wiener SL, Smiht JK. Nontypeable *Haemophilus influenzae* in the elderly. *Arch Intern Med* 1982;142:537-9.
436. Moreno S, Martínez R, Barros C, González-Lahoz J, García-Delgado E, Bouza E. Latent *Haemophilus influenzae* pneumonia in patients infected with HIV. *AIDS* 1991;5:967-70.

437. Muñoz P, Miranda ME, Llancaqueo A et al. *Haemophilus* species bacteremia in adults. The importance of the human immunodeficiency virus epidemic. Arch Intern Med 1997;8: 1869-73.
438. Donisi A, Grazia M; Casari S, Longo M, Pietro G, Carosi G. *Rhodococcus equi* infection in HIV infected patients. AIDS 1996;10:359-62.
439. Arlotti M, Zoboli G, Moscatelli G et al. *Rhodococcus equi* infection in HIV-positive subjects:a retrospective analysis of 24 cases. Scand J Infect Dis 1996;28:463-7.
440. Santín M, Torres-Tortosa M, Redondo A, Sola J. Otras infecciones (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Nocardia asteroides*, *Rhodococcus equi* y *Bartonella* spp.). Enferm Infecc Microbiol Clin 1998;16 (supl 1):61-6.
441. Cuberos Gómez L, Cordero Matía E, García Curiel A, Pachón Díaz J. Infecciones por *Pseudomonas* spp. En: Alvarez-Mon, editor. Medicine, Enfermedades Infecciosas. Madrid: IDEPSA; 1998. p. 201-5.
442. Arrizabalaga J, Horcajada J, Mentxaka B et al. Infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con infección por el VIH. Rev Clin Esp 1996;196:678-83.
443. Bouza E. Infección por *Pseudomonas aeruginosa*: temible también en pacientes con SIDA. Rev Clin Esp 1996;196:670-1.
444. Henderson A, Kelly M, Wright M. Fulminant primary *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in previously well adults. Intensive Care Med 1992;18:430-2.
445. Caballero-Granado FJ, Palomino-Nicas J, Pachón J, García-Curiel A. Cefuroxime efficacy in the treatment of bacteremic pneumonia due to penicillin-resistant and

- cefuroxime-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1325-6.
446. Liñares J, Alonso T, Pérez JL et al. Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:279-88.
447. Karchmer AW. Cephalosporins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 247-64.
448. Thornsberry C, Brown SD, Yee YC, Bouchillon SK, Marler JK, Rich T. In-vitro activity of cefepime and other antimicrobials survey of European isolates. *J Antimicrob Chemother* 1993;32 (suppl B):31-53.
449. Kessler RE, Fung-Tomc J. Susceptibility of bacterial isolates to beta-lactam antibiotics from U.S. clinical trials over a 5-year period. *Am J Med* 1996;100 (suppl 6A):13S-9S.
450. Pallarés R, Liñares J, Vadillo M et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474-80.
451. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of 177 penicillin-susceptible and resistant pneumococci to FK 037, cefpirome, cefepime, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, imipenem, biapenem, meropenem, and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:898-900.
452. Edelstein H, Chirugi V, Oster S et al. A randomized trial of cefepime (BMY-28142) and ceftazidime for the treatment of pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:569-75.

453. Léophonte P, Bertrand A, Nouvet G et al. A comparative study of cefepime and ceftazidime in the treatment of community-acquired lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (suppl B):165-73.
454. Torres A. Neumonía comunitaria: consideraciones sobre su diagnóstico y pronóstico. *Rev Clin Esp* 1994;4:263-264.
455. Trevisani L, Putinati S, Sartori S et al. The value of routine microbial investigation in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1992;86:174-5.
456. Wachter RM, Luce JM, Hopewell PC. Critical care of patients with AIDS. *JAMA* 1992;267:541-7.
457. Rosen MJ; De Palo VA. Outcome of intensive care for patients with AIDS. *Crit Care Clin N Am* 1993;9:107-14.
458. Rosen MJ, Clayton K, Schneider RS et al. Intensive care of patients with HIV infection. Utilization, critical illnesses and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:67-71.
459. De Palo V, Millstein MD, Mayo PH, Salzman SH, Rosen MJ. Outcome of intensive care in patients with HIV infection. *Chest* 1995;107:506-10.
460. Pittel D, Thievent B, Werzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside predictors of mortality from bacteremic sepsis: a dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:684-93.
461. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:207-13.
462. Holmberg SD, Buchbinder SP, Conley LJ *et al.* The spectrum of medical conditions and symptoms before acquired immunodeficiency syndrome in homosexual and bisexual men infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Epidemiol* 1995;141:395-404.

463. Karnad A, Alvarez S, Berk SL. Pneumonia caused by gram-negative bacilli. *Am J Med* 1985;79 (suppl 1A):61-7.
464. Klugman KP. The clinical relevance of in-vitro resistance to penicillin, ampicillin, amoxicillin and alternative agents, for the treatment of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *J Antimicrob Chemother* 1996;38 (suppl A):133-40.
465. Felmingham D, Grüneberg RN and The Alexander Project Group. A multicentre collaborative study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired, lower respiratory tract pathogens 1992-1993: The Alexander Project. *J Antimicrob Chemother* 1996;38 (suppl A):1-57.

en el

D. MARIA ELISA CORDENO MADIA

NEUMONIAS BACTERIANAS GRAVES DE
ADQUISICION COMUNITARIA EN PACIENTES CON INFECCION
POR EL VIH. FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD Y DESARROLLO DE UN SINDROME

SUBRETALITROFICO CUM [TEMA PROMOCION]
LAUDE POR UNANIMIDAD.

20 DICIEMBRE 1999

El Vocal

El Decano

~~Handwritten signature~~

Handwritten signature

Handwritten signature