



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REVISIÓN

Infecciones pulmonares en pacientes con VIH 20 años después de la terapia antirretroviral combinada. ¿Qué ha cambiado?



Johanna Osorio^{a,*}, Diana Álvarez^b, Jackeline Barreto-Mora^c, Margarita Casanova-Bermeo^c, Hernán Vargas-Plazas^d, Germán Giraldo-Bahamon^d, Fredy Rivera-Sotto^d, Sergio Falla-Puentes^d, Óscar López-Guevara^d y Sandra Liliana Valderrama^e

^a Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Genética y Biología Molecular, Fundación Universitaria Navarra, Facultad de Ciencias de la Salud, Neiva, Colombia

^b Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Dorothy P. and Richard P. Simmons Center for Interstitial Lung Diseases, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, EE. UU.

^c Grupo de Investigación InfectoControl. Hospital Universitario de Neiva, Unidad de Infectología, Neiva, Colombia

^d Departamento de Medicina Interna, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

^e Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Unidad de Infectología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Recibido el 5 de marzo de 2015; aceptado el 17 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 28 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Virus de inmunodeficiencia humana;
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida;
Terapia antirretroviral;
Pulmón;
Infecciones oportunistas;
Síndrome de reconstitución inmune

Resumen

Introducción: Antes del año 1996, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) era considerada una condición fatal; sin embargo, con la introducción de la terapia antirretroviral combinada, se transformó en una enfermedad crónica con gran incremento en su expectativa de vida. A pesar de esta terapia, existen una serie de complicaciones a las que los individuos con VIH están expuestos. El pulmón es el órgano más comúnmente afectado. Las infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, el compromiso pulmonar asociado a histoplasmosis, tuberculosis y micobacterias no tuberculosas, entre otras, aún son condiciones que amenazan a esta población.

Objetivo: Esta revisión pretende abordar los cambios en el diagnóstico, pronóstico y epidemiología de los pacientes con VIH e infecciones pulmonares, luego de la introducción de la terapia antirretroviral combinada.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: osoriopinzon@gmail.com (J. Osorio).

KEYWORDS

Human immunodeficiency virus;
 Acquired immunodeficiency syndrome;
 Highly active antiretroviral therapy;
 Lung;
 Opportunistic infections;
 Immune reconstitution inflammatory syndrome

Metodología: Se revisaron las bases de datos electrónicas MEDLINE (pubmed), EMBASE, SciELO y LILACS. Se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios controlados, series de tiempo, «antes y después», estudios observacionales desde el año 1995 hasta diciembre de 2014, así como datos epidemiológicos de la OMS.

Conclusiones: Después de casi 20 años de su introducción, la terapia antirretroviral combinada ha modificado la historia natural de la infección por VIH, con disminución en la frecuencia de presentación y mortalidad relacionada con la mayoría de los patógenos que comprometen el tracto respiratorio.

© 2015 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Pulmonary infections in patients with HIV, 20 years after combined antiretroviral therapy. What has changed?

Abstract

Background: Prior to 1996, HIV was considered practically fatal. However, after highly active antiretroviral therapy was introduced, HIV became a chronic disease with a great increase in life expectancy. Despite this therapy, there are many complications to which an HIV infected person is exposed, with the lung the most commonly affected organ. Opportunistic infections such as pneumocystis pneumonia, histoplasmosis, tuberculosis, nontuberculous mycobacteria, among others, are still important threats to the HIV population.

Objective: This review aims to address changes in the diagnosis, prognosis and epidemiology of HIV-infected patients with lung infections since the introduction of highly active antiretroviral therapy was introduced.

Methodology: The electronic databases MEDLINE (PubMed), EMBASE, LILACS and SciELO were reviewed. Systematic reviews, randomised, controlled studies, case series, «before and after», observational studies from 1995 until December 2014 were included in addition to epidemiological data from the WHO.

Conclusions: After nearly 20 years since its introduction, combined antiretroviral therapy has changed the natural history of HIV infection, with a decrease in the frequency of occurrence and mortality related to most pathogens involving the respiratory tract.

© 2015 ACIN. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La historia de la pandemia por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sus complicaciones asociadas cambió drásticamente a partir de la llegada en 1996 de la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART). A pesar de la recuperación inmunológica asociada a dicha terapia y a la profilaxis de oportunistas, la enfermedad pulmonar asociada al VIH sigue siendo una causa importante de morbilidad en la actualidad¹. Se estima que las infecciones del tracto respiratorio bajo son 25 veces más comunes en pacientes con VIH que en la población general, y son una de las más frecuentes causas de admisión hospitalaria en personas con VIH en el mundo entero². El espectro de las enfermedades pulmonares asociadas a la infección por VIH es amplio y muchas complicaciones infecciosas y no infecciosas han sido reconocidas. A pesar de esto, el entendimiento de la epidemiología de estas enfermedades en la era de la terapia antirretroviral combinada (ARTc) en nuestro medio es limitado³.

Más de 35 millones de personas en el mundo conviven con el VIH y, de ellas, una gran proporción vive en países con recursos escasos donde no hay disponibilidad de terapia antirretroviral para todos los infectados. En países en

vías de desarrollo, un diagnóstico retrasado y la no inclusión en programas activos para el control del VIH siguen siendo problemas para el acceso a la terapia antirretroviral².

El presente artículo busca caracterizar en el contexto actual diferentes complicaciones infecciosas pulmonares en pacientes con VIH tras 20 años desde el inicio de la ARTc.

Metodología

Se realizó esta revisión con el objetivo de abordar los cambios en el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y epidemiología de los pacientes infectados por el VIH, luego de la introducción de la ARTc.

Estrategia de búsqueda: Se revisaron las bases de datos electrónicas MEDLINE (pubmed), EMBASE, SciELO, LILACS para identificar la información. Se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios controlados, series de tiempo, «antes y después» y estudios observacionales desde el año 1995 hasta diciembre de 2014; así como los datos epidemiológicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Términos: HIV [All Fields] AND («viruses»[MeSH Terms] OR «viruses»[All Fields] OR «virus»[All Fields]) AND

(«epidemiology»[Subheading], («hiv»[MeSH Terms] OR «hiv»[All Fields]) AND antiretroviral[All Fields], («hiv»[MeSH Terms] OR «hiv»[All Fields]) AND («tuberculosis»[MeSH Terms] OR «tuberculosis»[All Fields]), pneumonia, pneumocystis»[MeSH Terms] OR («pneumonia»[All Fields], («histoplasmosis»[MeSH Terms] OR «histoplasmosis»[All Fields]) AND («hiv»[MeSH Terms] OR «hiv»[All Fields]), nontuberculous mycobacteria»[MeSH Terms], «immune reconstitution inflammatory syndrome»[MeSH Terms] OR («immune»[All Fields] AND «reconstitution»[All Fields] AND «inflammatory»[All Fields] AND «syndrome»[All Fields]) OR «immune reconstitution inflammatory syndrome»[All Fields].

Neumonía por *Pneumocystis*

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad en la población inmunocomprometida por trasplante, quimioterapia, enfermedad neoplásica y VIH, entre otras⁴. Este microorganismo es el responsable de más de la mitad de las complicaciones infecciosas en esta población y de la cuarta parte de las admisiones a cuidado intensivo⁵.

Debido a que el pulmón es uno de los órganos más frecuentemente afectados por complicaciones infecciosas y no infecciosas en los pacientes con VIH, el diagnóstico diferencial de la PCP es amplio e incluye SDRA, infección por citomegalovirus (CMV), embolismo pulmonar, neumonía por *Mycoplasma*, *Legionella* o agentes virales, tuberculosis e infección por micobacterias no tuberculosas, entre otros^{1,6,7}.

El recuento de linfocitos T CD4+ (CD4) continúa siendo el mejor predictor de infección por *P. jirovecii*, particularmente en aquellos con menos de 200 células/ μ ¹⁻⁶. Otros predictores de infección por PCP son la profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol (TMP/SMX) (OR: 0,1; IC 95%: 0,04-0,5), deshidrogenasa láctica (LDH) > 598 UI/l (OR: 12,9; IC 95%: 4,2-39,7) e infiltrados multilobares (OR: 5,8; IC 95%: 1,9-19,5)⁸.

El diagnóstico de la PCP se ha basado en la tríada clínica de tos seca, disnea de esfuerzo progresiva y fiebre de varios días a semanas de evolución y, usualmente, se confirma con el hallazgo de estructuras morfológicamente compatibles con *P. jirovecii* en muestras del tracto respiratorio (esputo o lavado broncoalveolar) con coloraciones como Giemsa, Diff-Quick, plata metenamina Gomori, entre otras, con sensibilidad que varía entre 54 y 92%. Dentro de los avances diagnósticos, vale la pena mencionar la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que mostró alta sensibilidad (86-100%) y especificidad, incluso con mejor rendimiento que los métodos convencionales⁹.

En Colombia, la prevalencia de PCP varía de 28 a 40,4% en pacientes infectados con VIH¹⁰. En 1998 después de la introducción de la ARTc, en países desarrollados la incidencia de PCP se redujo de 4,9 a 0,3 casos por 100 personas/año¹¹. Diferentes estudios se han enfocado en estimar el impacto que la ARTc ha tenido sobre la población y, obviamente, sobre la incidencia de PCP. En Francia, antes del advenimiento de la ARTc era de 78% y posteriormente a esta se redujo a 23-55%. Adicionalmente, el 47% de estos casos eran debidos a pobre adherencia¹². De forma similar, en Japón la

proporción de PCP se estimó en 29,3%, de los cuales solo el 16,7% ocurrieron en pacientes que recibían ARTc¹³.

El impacto de la terapia antirretroviral no solo se ha observado en países desarrollados. Por ejemplo, en Brasil, en los años 1987-1990 la incidencia de PCP bajó de 87,1 a 2,8 por 1.000 pacientes/año en 2012. En ese país hasta el año 2012, cerca del 80% de los pacientes con VIH estaban recibiendo ARTc y los CD4 en la mayoría habían alcanzado valores cercanos a 485 células/ μ L¹⁴.

Se han reportado resultados similares en Puerto Rico, donde hubo un descenso en la proporción de casos de PCP de 34,1% (1992-1997) a 2,7% (2004-2008), atribuyendo los resultados a la ARTc y la profilaxis¹⁵.

El TMP/SMX sigue siendo de primera elección tanto para el tratamiento como para la profilaxis primaria y secundaria. La resistencia a este medicamento es baja, pero existen reportes de mutaciones en el gen de la dehidropteroato sintetasa y dehidrofolato reductasa del *P. jirovecii*, asociadas las primeras al uso previo de este medicamento; sin embargo, en el caso de las segundas, parecen ser mutaciones silentes que no están relacionadas con el uso de sulfas¹⁶. Un estudio en Colombia encontró una baja tasa de estas mutaciones, en un 7,7% de los especímenes analizados¹⁷.

En estudios contemporáneos, la mortalidad al día 30 de la PCP es de 7% y se reconocen como factores independientemente asociados: LDH \geq 598 UI/L (OR: 6,2; IC 95%: 1,8-21,8) y la necesidad de ventilación mecánica (OR: 22; IC 95%: 6,2-78,6)⁸.

Tuberculosis

La tuberculosis (TB) se considera una carga importante para la salud mundial que afecta a 8,6 millones de personas en todo el mundo. Para el año 2012, el 13% de estas tenían coinfección con VIH; se estimaron en 900.000 las defunciones atribuidas a TB y la tercera parte de estos casos ocurrió en pacientes con VIH^{18,19}. Gracias a los esfuerzos de la OMS, la incidencia de TB ha descendido en la población (excluyendo las personas coinfectadas por VIH) un 2% por año desde el año 2000 con reducción en la mortalidad de 45% si se compara el año 2012 con 1990^{18,19}.

Son evidentes las diferencias regionales en los indicadores. Es así como en África subsahariana la tasa de incidencia es cercana a 1.000 casos por 100.000 habitantes y hasta de 10 por 100.000 habitantes en algunas regiones de América; el 75% de los casos de coinfección se registraron en el África subsahariana. Se sabe que los pacientes con VIH tienen de 20 a 30 veces mayor probabilidad de desarrollar TB activa que la población general y su riesgo de morir es 1,8 veces mayor que los pacientes libres de ella^{20,21}. Estos datos corresponden a los casos notificados que reúnen los criterios microbiológicos o clínicos. Se estima que la proporción de casos con baciloscopia negativa constituye entre el 26 y el 61% en diferentes estudios, lo que implica un verdadero reto clínico para el diagnóstico de TB en pacientes con VIH, particularmente en personas con recuentos de CD4 menores a 100 células/ μ L^{22,23}.

En Colombia, las estadísticas no son diferentes a las del resto del mundo. En el país, la incidencia anual de infección por VIH sigue en ascenso. El número de casos nuevos reportados al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA)

incrementó de 1.688 en el año 2000 a 8.226 en el 2013, con 8.983 casos al finalizar el 2014²⁴⁻²⁶.

De forma paralela, la TB es una enfermedad que va en aumento; al finalizar el 2014 se reportaron en el país 11.566 casos, de los cuales 9.360 (80,9%) fueron pulmonares y 2.206 extrapulmonares (19,1%). De estas, la localización pleural fue la más frecuentemente reportada, seguida de la meníngea²⁶.

La asociación con VIH se registró en el 30% de los casos de TB notificados al finalizar el 2014, correspondiendo en 67% de los mismos a localización meníngea, lo que confiere a la TB extrapulmonar una fuerte relación con la coinfección²⁶. La asociación reportada actualmente entre estas entidades es más alta que en años anteriores; se habían descrito cifras del 11% en una población de Barranquilla en los años 2003-2004²⁴ y de 6,8% en el 2005²⁷. En relación con las características clínicas, hubo una mayor proporción de pacientes con recuento de CD4+ por debajo de 200 células/ μ L en el grupo TB/VIH (73,3%) con un OR de 2,34 que no alcanzó a mostrar significación estadística según el estudio realizado en Barranquilla (Colombia)²⁴.

A esto se suma que la prevalencia de la forma cavitaria de TB es más baja en los coinfectados y hasta el 22% de los pacientes pueden tener radiografías normales; en ellos la presentación extrapulmonar es mayor del 80%, mientras que en la población general es inferior al 10%. Estas características le confieren una detección e inicio de tratamiento más tardíos, lo que genera mayor mortalidad^{22,28}.

Precisamente, la TB constituye la principal causa de muerte en pacientes con VIH y es responsable del 26% de la mortalidad total. Del mismo modo, la tasa de progresión de TB latente a activa es del 10% en toda la vida para personas seronegativas, mientras que en la coinfección es del 10% por año²⁹.

Con la introducción de la ARTc se logró una importante disminución en la mortalidad general, de 29,4 por 100 personas/año en 1995 a 0,24 por 100 personas/año en la actualidad³⁰. La disminución de la incidencia de TB activa fue del 80% (HR: 0,2; IC 95%: 0,1-0,6) en los pacientes que recibieron terapia antirretroviral comparados con los que nunca la recibieron, con una tasa de 1,9 vs. 13,4 por 100 personas/año, respectivamente³⁰. Los factores asociados a la progresión a TB activa en pacientes que reciben ARTc son la prueba de tuberculina positiva (HR: 2,81; IC 95%: 1,1-7,1) y conteo de CD4 menor a 200 células/ μ L (HR: 16,6; IC 95%: 2,1-127,6)³¹. La mortalidad atribuida a TB en pacientes que reciben terapia antirretroviral se estima en 6% comparada con el 34% en los primeros 2 años de seguimiento en pacientes que no la reciben (OR: 5; 2,3-10,8)³². Los factores que se asociaron a menor mortalidad fueron el recuento de CD4 mayor a 100 células/ μ L (HR: 0,21; IC 95%: 0,04-0,99), la terapia antirretroviral (HR 0,21; IC 95%: 0,06-0,72) y la carga viral menor a 5,0 log₁₀. Las formas diseminadas de TB tienen mayor riesgo de mortalidad (HR 5,3; IC 95%: 1,09-25,8)³³.

En general, para los pacientes con coinfección que no se encontraban bajo tratamiento antirretroviral, el hecho de iniciarlo concomitantemente con los fármacos antituberculosos no generó diferencia en la mortalidad (RR: 1,10; IC 95%: 0,87-1,4)²¹. Sin embargo, cuando se comparó el comienzo temprano de ARTc en las primeras 2 semanas de iniciado el tratamiento antituberculoso con el inicio tardío (entre las semanas 8 y 12) en pacientes con conteo de CD4

menor a 50 células/ μ L, se evidenció una disminución en la mortalidad e incidencia de enfermedades definitivas de sida (15,5 vs. 26,6%; IC 95%: 1,5-20,5; p=0,02) que favorece el inicio temprano de la ARTc^{34,35}.

A pesar de los avances en la terapéutica supresora viral con la estrategia de múltiples fármacos antirretrovirales y el inicio oportuno de los medicamentos antituberculosos, la mortalidad en los pacientes con coinfección sigue siendo superior a los pacientes mono infectados. Esto es debido, en forma adicional, al tardío reconocimiento de la actividad de la enfermedad tuberculosa por las dificultades en nuestro medio al acceso a pruebas diagnósticas más eficientes³⁶.

En los últimos años, varias pruebas moleculares para el diagnóstico de TB se han comercializado, basándose en el principio de la PCR, con lo cual se acorta el tiempo necesario para confirmar una enfermedad sospechada³⁶. La sensibilidad agrupada promedio de estos métodos es de 95% para muestras respiratorias con frotis positivo y de 70% en muestras con frotis negativo. Su rendimiento en muestras extrapulmonares es más bajo³⁷.

Aprobada desde 2010 por la OMS, la prueba Xpert MTB/RIF es una prueba cualitativa de PCR en tiempo real que en menos de 2 h, además de detectar *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) en muestras clínicas, simultáneamente detecta mutaciones en el gen rpoB, el cual está asociado con resistencia a rifampicina³⁷. Tiene un rendimiento diagnóstico de 98-100% en muestras pulmonares con frotis positivo vs. 57-83% en muestras pulmonares con frotis negativo. En muestras extrapulmonares la sensibilidad es de 53-95%³⁷. La prueba es además altamente específica, sin reacción cruzada con micobacterias no tuberculosas ni flora normal del tracto respiratorio. Ha sido además evaluada para el tamizaje de TB en pacientes con VIH previo al inicio de la terapia antirretroviral, aumentando la detección de casos desde 28-45% con la baciloscopia hasta un 73% con el uso de Xpert MTB/RIF³⁷.

En pacientes con TB pulmonar e inmunodeficiencia avanzada se ha demostrado la utilidad de la prueba Xpert MTB/RIF al analizar muestras de orina, ya que su positividad refleja diseminación de la enfermedad y compromiso renal. Dos estudios reportaron la detección de *M. tuberculosis* en muestras de orina de 44% de pacientes ambulatorios con TB pulmonar y conteo de CD4 inferior a 50 células/ μ L, así como en 47,8% de pacientes hospitalizados con TB pulmonar y coinfección con VIH. El rendimiento fue superior en tanto menores fueron los conteos de CD4 y mayor la concentración de la muestra por centrifugado. Esto representa una modalidad diagnóstica alternativa en pacientes con coinfección TB/VIH, especialmente entre quienes no producen muestras de esputo³⁸. Mientras sea posible, la OMS recomienda fuertemente realizar esta prueba en población coinfectada³⁷.

Infección por micobacterias no tuberculosas

Aunque el complejo *M. tuberculosis* es de forma innegable el más importante agente causante de infección respiratoria en los pacientes con VIH, las micobacterias no tuberculosas emergieron como una causa importante de infección bacteriana oportunista después del descubrimiento del VIH en 1981³⁹. Estas últimas tienen una distribución mundial, se encuentran en superficies medioambientales, usualmente

son menos virulentas que *M. tuberculosis* y no se transmiten de forma directa persona a persona. Entre las más de 150 especies de micobacterias, las de mayor relevancia clínica son las del complejo *M. avium* (MAC), *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. simiae*, *M. fortuitum*, *M. abscessus* y *M. chelonae*^{36,37}.

Los principales factores de riesgo en la población con VIH para la infección por MAC diseminado son: CD4 < 50 células/ μ L, carga viral para VIH > 100.000 copias/ml, infecciones oportunistas previas y colonización previa con MAC⁴⁰. La presentación clínica se caracteriza por compromiso pulmonar de tipo lobar, miliar o nodular con adenopatías hiliares o mediastinales. La incidencia y prevalencia de las infecciones respiratorias por micobacterias no tuberculosas tiene importantes diferencias relacionadas con factores geográficos, sumadas a limitaciones en el diagnóstico y en el registro de la información. Como entidad oportunista en las personas con infección por VIH/sida se han reportado importantes cambios en su epidemiología en diferentes países y, desde la introducción de la terapia antirretroviral, un gran impacto en la morbilidad y la mortalidad asociadas³⁸.

En el año 1997, según un estudio realizado en pacientes ambulatorios con infección por VIH y CD4 por debajo de 100 células/ μ L en 9 centros de atención de los Estados Unidos, desde la aparición de la terapia antirretroviral se logró una reducción en la tasa de mortalidad de 29,4 por 100 personas/año en 1995 a 16,7 por 100 personas/año en 1996 y hasta 8,8 por 100 personas/año en el segundo trimestre de 1997. De los 1.255 pacientes estudiados, la incidencia de infecciones por patógenos oportunistas (PCP, enfermedad por MAC y retinitis por CMV) declinó de forma importante de 21,9 por 100 personas/año en 1994 a 3,7 por 100 personas/año para el segundo trimestre de 1997. A partir de los datos obtenidos de CDC y del proyecto *Adult and Adolescent Spectrum of Disease* (ADS) se documentó un descenso significativo en la incidencia de todas las infecciones definitorias de sida en el periodo de 1992-1998. Para MAC se encontró una reducción en la incidencia de 4,7% por año entre 1992 y 1995 y de 39,9% por año entre 1996 y 1998, tiempo durante el cual se incrementó el uso de ARTc en Estados Unidos⁴¹.

De forma similar, en un análisis sobre causas de muerte anuales en una población de pacientes con infección por VIH durante la era pre-HAART, fase temprana HAART (1997-1999) y periodo tardío (2000-2003), se obtuvo una disminución en la tasa de mortalidad de 10,3 por 100 pacientes/año en la era pre-HAART, a menos de 2 por 100 pacientes/año en el periodo tardío de su introducción, con una reducción de 80% en la mortalidad entre los años 1990 y 2003. Este impacto está relacionado con el descenso en el número de infecciones oportunistas como la principal causa de muerte, incluyendo las asociadas al MAC⁴².

Neumonía bacteriana

A pesar del advenimiento de la ARTc y a diferencia de otras infecciones oportunistas asociadas a sida, las infecciones respiratorias bacterianas siguen siendo una causa importante de morbimortalidad en estos pacientes. Los estudios realizados con relación a su comportamiento en la era pre- y post-ARTc han mostrado resultados controversiales. En general, las neumonías bacterianas, especialmente las

neumocócicas, se ubican como la causa más común de enfermedad pulmonar en estos pacientes⁴³. La infección por VIH está asociada con un aumento entre 5 y 10 veces en la incidencia de neumonía bacteriana, 10 veces con la ocurrencia de la enfermedad neumocócica, incluyendo neumonía, y 100 veces con el desarrollo de septicemia por neumococo^{2,44}. Inicialmente se planteó que pacientes infectados con VIH sin ARTc tendrían un riesgo mayor de desarrollar enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* y más alta susceptibilidad a episodios recurrentes. Sin embargo, no se ha logrado encontrar cambios en la incidencia total de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* comparando la era pre- y post-ARTc⁴⁵. Incluso, aunque se ha encontrado que en la era de la ARTc persiste un elevado riesgo de desarrollar neumonía bacteriana, tal evento parece estar más relacionado con el descenso de las infecciones oportunistas que con la mayor frecuencia de etiología bacteriana.

Se ha reportado que, en pacientes con VIH y neumonía bacteriana, la bacteriemia es de 35 a 50 veces más común⁴⁴, de ahí la importancia de otras estrategias de prevención, específicamente la vacunación frente a *S. pneumoniae*⁴⁶.

Como factores de riesgo para el desarrollo de neumonía bacteriana se han descrito el uso de drogas intravenosas, tabaquismo, edad avanzada, carga viral detectable y neumonías recurrentes previas². Igualmente influyen el grado de inmunosupresión, características demográficas, lugar de residencia, uso de profilaxis y, probablemente, condiciones genéticas. Con relación al tabaquismo, se ha encontrado un incremento en el riesgo de neumonía hasta 5 veces mayor. También se ha observado que el control de la carga viral tiene un impacto significativo en el desarrollo de neumonía bacteriana. La relación entre el estado inmunológico y la aparición de neumonía bacteriana está respaldada por hallazgos que evidencian que la respuesta inmune adaptativa contra el neumococo es muy vulnerable a la supresión mediada por el VIH⁴⁷. Con respecto al recuento de linfocitos T CD4+, se ha descrito aumento del 80% en el riesgo de neumonía con CD4 < 400 células/ μ L y de neumonía recurrente con recuentos de CD4 < 300 células/ μ L². A este espectro multifactorial se atribuye en gran medida el escaso impacto de la terapia antirretroviral sobre esta enfermedad, puntualmente.

Del mismo modo, las condiciones comórbidas como alcoholismo, cirrosis, asma, enfermedad cardiovascular, renal, anemia de células falciformes y malnutrición tienen importancia, así como el nivel socioeconómico bajo⁴⁷.

Como ya se mencionó, el agente etiológico más frecuente en la neumonía adquirida en la comunidad en estos pacientes es *S. pneumoniae* (20%), seguido por *H. influenzae* no tipificable (10-15%) y *S. aureus*. De forma llamativa se ha encontrado una disminución proporcionalmente mayor en la incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* después del inicio de ARTc frente a las otras 3 especies bacterianas citadas. Debido a que las infecciones por pseudomonas se asocian con frecuencia a inmunosupresión avanzada (CD4 < 50 células/ μ L), la tasa de mortalidad por este microorganismo es más alta que por otros^{43,47}.

A pesar de que la infección por *Legionella* es poco común en estos pacientes, puede ser hasta 40 veces más frecuente en pacientes con sida que en la población general. Del mismo modo, otros agentes como *Rhodococcus*, *Nocardia*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* pueden

ser aislados en menor frecuencia². Las infecciones polimicrobianas y las coinfecciones con patógenos oportunistas como *P. jirovecii* y *M. tuberculosis* son otra forma de presentación del compromiso respiratorio⁴⁷.

Infecciones fúngicas y virales

Las infecciones micóticas oportunistas son una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con sida. Su prevalencia y gravedad aumentan considerablemente en áreas endémicas y en pacientes con conteo de CD4 inferior a 50 células/ μ L. La histoplasmosis es considerada la primera manifestación de sida en 50-75% de los pacientes de áreas endémicas de los Estados Unidos, América Central y del Sur. En la era pre-HAART la prevalencia de histoplasmosis oscilaba entre 5 y 32%, dependiendo de la región. En forma global, la incidencia anual de histoplasmosis en estas zonas alcanzaba 4,7% en comparación con 2,6% en áreas no endémicas^{48,49}, contribuyendo a una mortalidad de hasta el 50% en pacientes con compromiso sistémico y enfermedad grave^{50,51}.

La histoplasmosis es frecuente en Colombia, especialmente en inmunocomprometidos con VIH/sida⁵². En el año 1976 por medio de estudios de sensibilidad cutánea a la histoplasmina, fue posible determinar la prevalencia de la infección por *Histoplasma capsulatum* en diferentes regiones de América, encontrando para Colombia una prevalencia del 32% en la costa del Pacífico y del 10% en Antioquia. Sin embargo, en la encuesta nacional de histoplasmosis 1992-2008, la mayor proporción de casos se presentaron en el departamento de Antioquia. En este contexto, la pandemia del VIH ha tenido un efecto significativo en la epidemiología de la histoplasmosis, especialmente en áreas de alta endemicidad, con un 70% de los casos relacionados con esta coinfección. La terapia antirretroviral ha disminuido la incidencia de la histoplasmosis, pero esta continúa presentándose en pacientes con diagnóstico reciente de infección por VIH y especialmente en aquellos aún sin tratamiento, con tasas de mortalidad elevadas entre 12 y 23% en Norteamérica y de 19 a 39% en Suramérica⁵³.

En la encuesta de histoplasmosis en Colombia, al momento del diagnóstico el 14,6% de los pacientes coinfectados tenían recuentos de CD4 menores a 100 células/ μ L y solo 27,6% habían recibido tratamiento antirretroviral⁵⁴. En otro estudio realizado en Medellín (Colombia), se encontró compromiso pulmonar único de la histoplasmosis en 20,5% de los pacientes⁵⁵.

La introducción de la ARTc disminuyó, al igual que en otras entidades patológicas, la frecuencia y mortalidad de esta enfermedad (tabla 1), gracias a la mejoría de las condiciones clínicas e inmunológicas de los pacientes. Un estudio de cohorte desarrollado en Francia en la era pre- y post-ARTc mostró reducción en la tasa de mortalidad en pacientes con histoplasmosis diseminada posterior a un año de la introducción de la terapia antirretroviral de 53 a 22%, mejorando el pronóstico de esta infección^{56,57}.

Otra de las infecciones fúngicas frecuentes en Colombia es la criptococosis. Desafortunadamente, no es una enfermedad de notificación obligatoria en el país, lo que explica la escasa información sobre su incidencia. Sin embargo, en una encuesta nacional realizada entre 2006 y 2010, la

condición más frecuentemente relacionada con la criptococosis fue la infección por VIH (83,5%). La criptococosis fue la entidad definitiva de sida en el 23% de los casos con una tasa anual media estimada de incidencia de $3,3 \times 10^6$ en la población encuestada, considerablemente más alta que en la población general ($2,4 \times 10^6$ habitantes)⁵⁸.

De forma similar a lo que ocurre en otras enfermedades, la prevalencia de criptococosis en estos pacientes se ha reducido gracias a la introducción de la ARTc⁵⁸. En otro estudio realizado en Colombia entre 1997 y 2005, se encontró que según la región geográfica, entre el 10 y el 30% de los pacientes infectados por VIH que no recibían ARTc desarrollaban criptococosis. El uso masivo de ARTc en los países industrializados ha generado una reducción significativa en la incidencia de criptococosis⁵⁹. Por el contrario, en los de menos recursos, y pese a los avances en el tratamiento antirretroviral, aún muchos pacientes tienen un acceso limitado a los servicios de salud y no lo reciben o, a pesar de recibirlo, permanecen con recuento de linfocitos T CD4+ por debajo de 100 células/ μ L, lo que contribuye a que persistan elevadas tasas de morbimortalidad por esta y otras infecciones oportunistas, especialmente en áreas endémicas^{40,60}.

El pulmón es el órgano menos frecuentemente comprometido por CMV; cuando esto ocurre, hay coinfección con *P. jirovecii* hasta en un 53% de los casos. La afección clínica del CMV más común en pacientes con VIH es la retinitis (40%), seguida por la gastrointestinal (10%) y las restantes constituidas por manifestaciones neurológicas y, aún menos usuales, hepáticas, adrenales y pulmonares como neumonitis, daño alveolar difuso y hemorragias alveolares; estas últimas, diagnosticadas principalmente por estudios histopatológicos⁶¹⁻⁶⁴. De hecho, la enfermedad avanzada por VIH con coinfección pulmonar por CMV y *pneumocystis* o TB, se asocia con mayor mortalidad pese al inicio de la ARTc^{65,66}.

Por otra parte, con relación a la actual pandemia del virus influenza A H1N1, los pacientes con VIH controlados con tratamiento antirretroviral no presentaron un desenlace clínico peor ni un pronóstico diferente a los pacientes sin infección por el retrovirus, pero es claro que tienen un mayor riesgo de adquirir de forma secundaria infecciones bacterianas, como ya se anotó. Pese a esto, en la época previa a la introducción de la ARTc, se observó mayor mortalidad en los pacientes durante 3 temporadas de influenza del 1991 a 1994, por lo que se recomienda como estrategia adicional de prevención la vacunación contra influenza y neumococo en esta población⁶⁷.

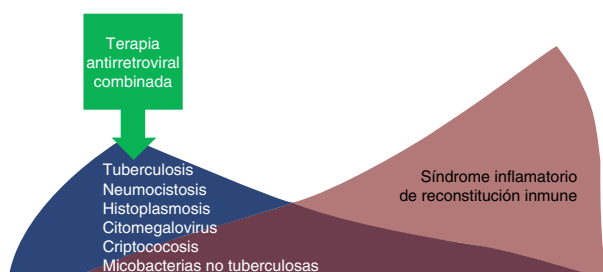
Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

Como se ha expuesto, con la introducción de la ARTc se produjo un impacto significativo en la reducción de la mortalidad y ocurrencia de eventos oportunistas relacionados con el sida^{68,69}. Sin embargo, subsecuentemente se reportó un incremento importante en los casos de reacciones paradójicas con empeoramiento de los síntomas clínicos de infecciones oportunistas y reacciones inflamatorias severas (fig. 1), los cuales habían sido antes descritos en pacientes que recibían monoterapia con ziduvudina^{68,70} y aún más

Tabla 1 Mortalidad e incidencia de infecciones respiratorias por oportunistas pre- y post-ARTc

Pre-ARTc	Tasa de mortalidad (por 100 personas año)	Incidencia (casos por 100 personas año)	Post-ARTc	Tasa de mortalidad (por 100 personas año)	Incidencia (casos por 100 personas año)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>		4,9	<i>Pneumocystis jirovecii</i>		0,3
Tuberculosis	29,4	13,4	Tuberculosis	0,24	1,9
Micobacterias no tuberculosas	10,3	21,9	Micobacterias no tuberculosas	2	3,7
Histoplasmosis (zona endémica)	53	4,7	Histoplasmosis	22	2,8

ARTc: terapia antirretroviral combinada.

**Figura 1** Impacto de la terapia antirretroviral combinada en las infecciones oportunistas y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

tempranamente en casos de TB no relacionada con VIH, después del inicio del tratamiento^{68,71}.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) es un estado de enfermedad cada vez más reconocido, que se define por la reconstitución gradual de la inmunidad patógeno-específica del huésped, y una respuesta inflamatoria exagerada desencadenada por la mejoría de la inmunosupresión⁷²⁻⁷⁴.

Se cree que el SIRI resulta de una descontrolada activación inmune frente a una variedad de estímulos antigénicos con una posterior tormenta de citocinas, siguiendo el inicio de la ARTc⁷⁰. El sistema inmune funciona bajo un fino equilibrio entre el anfitrión y el organismo infectante en el que tanto la función inmunológica subóptima como la excesiva puede ser perjudicial para el huésped. En el SIRI, un sistema previamente comprometido que ha sido infectado por un organismo oportunista se vuelve hiperactivo después de la eliminación de la fuente inmunosupresora⁷³. A nivel celular, los mecanismos inmunes equilibran citocinas de las vías TH1 y TH2. La vía TH1 libera interferón gamma, que es proinflamatorio. Las células TH2 liberan citocinas antiinflamatorias e inmunosupresoras⁷⁵. En el paciente infectado por VIH que ha iniciado la ARTc, los niveles de ARN viral caen, el conteo de linfocitos T-CD4⁺ mejora, y las células T reguladoras, que se encuentran según se cree, deficientes en número y función, muestran una habilidad insuficiente para suprimir la liberación de citocinas proinflamatorias, por lo que el equilibrio se desplaza de TH2 a TH1. En este punto, el síndrome clínico de SIRI se puede hacer evidente en el paciente⁷⁶.

Clínicamente, el SIRI se puede manifestar de 2 formas. El «SIRI desenmascarado» corresponde a una respuesta inmune

que no estaba causando una enfermedad abiertamente reconocida antes del inicio de la terapia. Este tipo de presentación es usualmente causada por organismos viables. En el «SIRI paradójico», la infección oportunista está presente al iniciar la ARTc y empeora con el tratamiento. Esta reacción podría corresponder a una respuesta a patógenos vivos o a antígenos de patógenos no viables⁷⁰.

La incidencia general del SIRI es desconocida, pero se sabe que es dependiente de la población estudiada y de la carga de infecciones oportunistas subyacentes. Aunque los criterios definitorios de la enfermedad aún son poco claros, existen algunos acercamientos en lo referente a los factores que elevan el riesgo de desarrollarla, que incluyen un conteo basal de CD4 menor de 50/ μ L, un intervalo corto o simultáneo entre el inicio de la terapia para infecciones oportunistas y la ARTc, predisposición genética⁷⁷ y la presencia de infección diseminada previa al tratamiento antirretroviral^{70,78}.

Respecto al compromiso pulmonar, la TB está entre las entidades más comúnmente asociadas con el SIRI, aunque también se puede presentar con infecciones por micobacterias no tuberculosas, fúngicas, virales, parasitarias, enfermedades autoinmunes y neoplasias hematológicas⁷⁹.

Conclusiones

Después de casi 20 años desde su introducción, la ARTc ha modificado la historia natural de la infección por VIH, con disminución en la frecuencia de presentación y mortalidad relacionada con la mayoría de los patógenos que comprometen el tracto respiratorio.

El SIRI es en la actualidad una entidad claramente reconocida, derivada del tratamiento de la infección retroviral, que debe hacer parte del diagnóstico diferencial en los pacientes con manifestaciones de compromiso pulmonar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Estébanez M, Soto CI, Ríos JJ, Arribas JR. Updating our understanding of pulmonary disease associated with hiv infection.

- Arch Bronconeumol. 2012;48(4):126–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2011.12.001>.
2. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: An update in the 21st century. *Eur Respir J*. 2012;39:730–45, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00200210>.
 3. Crothers K, Thompson B, Burkhardt K, Morris A, Flores S, Diaz P, et al. HIV-associated lung infections and complications in the era of combination antiretroviral therapy. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8:275–81, <http://dx.doi.org/10.1513/pats.201009-059WR>.
 4. Krajcicel BJ, Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia: Current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clin Chest Med*. 2009;30:265–78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2009.02.005>.
 5. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest*. 2001;120:1888–93.
 6. Tokman S, Huang L. Evaluation of respiratory disease. *Clin Chest Med*. 2013;34:191–204, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2013.02.005>.
 7. Sarkan P, Rasheed HF. Clinical review: Respiratory failure in HIV-infected patients—a changing picture. *Critical Care*. 2013;17:228, <http://dx.doi.org/10.1186/cc12552>.
 8. Cilloniz C, Torres A, Polverino E, Gabarrus A, Amaro R, Moreno E, et al. Community acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: Microbial aetiology and outcome. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1698–708.
 9. Morrow BM, Samuel CM, Zampoli M, Whitelaw A, Zar HJ. Pneumocystis pneumonia in South African children diagnosed by molecular methods. *BMC Res Notes*. 2014;7:26.
 10. Velásquez G, Betancur J, Estrada S, Naglés J, Orozco B, Ospina S, et al. Infecciones observadas en 193 pacientes con sida: estudio multicéntrico en la ciudad de Medellín 1987–1992. *Act Med Colomb*. 1993;18:56–65.
 11. Miller RF, Allen E, Copas A, Singer M, Edwards SG. Improved survival for HIV infected patients with severe Pneumocystis jirovecii pneumonia is independent of highly active antiretroviral therapy. *Thorax*. 2006;61:716–21.
 12. Denis B, Guiguet M, de Castro N, Mechaï F, Revest M, Mahamat A, et al. Critical importance of long-term adherence to care in HIV infected patients in the cART era: New insights from Pneumocystis jirovecii pneumonia cases over 2004–2011 in the FHDH-ANRS CO4 Cohort. *PLoS ONE*. 2014;9(4):E94183, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094183>, eCollection 2014.
 13. Katano H, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Oyaizu N, Ota Y, et al. The prevalence of opportunistic infections and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus infection in Japan. *BMC Infect Dis*. 2014;14:229, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-229>.
 14. Coelho L, Wagner S, Teixeira R, Ismerio R, Pereira D, Goncalves V, et al. Trends in AIDS-defining opportunistic illnesses: Incidence over 25 years in Rio de Janeiro. *Brazil*. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98666, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098666>.
 15. Miranda C, Fernández DM, Ramon RO, Velazquez M, Mayor AM, Hunter-Mellado RF. Changes in the socio-demographics, risk behaviors, clinical and immunological profile of a cohort of the Puerto Rico population living with HIV: An update of the retrovirus research center (1992–2008). *Bol Asoc Med P R*. 2010;102(3):45–51.
 16. Dini L, du Plessis M, Frean J, Fernandez V. High prevalence of dihydropteroate synthase mutations in Pneumocystis jirovecii isolated from patients with Pneumocystis pneumonia in South Africa. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2016–21.
 17. Muñoz C, Zuluaga A, Restrepo A, Tobón A, Cano LH, Gonzalez A. Molecular diagnosis and detection of Pneumocystis jirovecii DHPS and DHFR genotypes in respiratory specimen from Colombian patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;72:204–13.
 18. World Health Organization. Tuberculosis global situation and trends: 2012. [consultado 12 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/gho/tb/en/>.
 19. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Chapter 6 addressing the co-epidemics of TB and HIV: 68. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization 2013. Impreso en Francia. ISBN 978 92 4 156465 6.
 20. Gao L, Zhou F, Li X, Jin Q. HIV/TB co-infection in Mainland China: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2010;5(5):E10736, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0010736>.
 21. Soeters HM, Poole C, Patel MR, van Rie A. The effect of tuberculosis treatment at combination antiretroviral therapy initiation on subsequent mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(10):E78073, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078073>.
 22. Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: Clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis*. 2010;50(S3):S223–30.
 23. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: Informing urgent policy changes. *Lancet*. 2007;369:2042–9.
 24. Epalza MP, Beltran MV, Barraza K, Tapia HH, Daza JC, Miranda YY. Factores asociados a la coinfección VIH/sida-tuberculosis Barranquilla (Colombia), 2003–2004. *Salud Uninorte*. 2006;22(1):5–19.
 25. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 51. Colombia, 2013.
 26. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 49. Colombia, 2014.
 27. Castiblanco CA, Ribón W. Coinfección de tuberculosis en pacientes con VIH/sida: un análisis según las fuentes de información en Colombia. *Infectio*. 2006;10(4):232–42.
 28. Balcells M. Tuberculosis en el paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chil Infect*. 2009;26(2):126–34, doi:50716-10182009000200003.
 29. Pawlowski A, Jansson M, Skold M, Rottenberg ME, Kallenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog*. 2012;8(2):E1002464, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002464>.
 30. Miranda A, Morgan M, Jamal L, Laserson K, Barreira D, Silva G, et al. Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis: The Brazilian experience, 1995–2001. *PLoS ONE*. 2007;2(9):e826.
 31. Martín-Echevarría E, Rodríguez-Zapata M, Torralba M, Fernández JM, Moreno A, Casado JL, et al. Incidence of tuberculosis in HIV-infected patients receiving HAART: Interaction between TST and CD4 count. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(10):1347–52.
 32. Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, Luo N, Mwinga AG, Tembo G, et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89(1):78–82.
 33. Schmaltz C, Santoro-Lopes G, Lourenco M, Goncalves M, Velasques L, de Souza L, et al. Factors impacting early mortality in tuberculosis/HIV patients: Differences between subjects naive to and previously started on HAART. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e45704.
 34. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482–91.
 35. Torok ME, Farrar JJ. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1538–40.
 36. Johnson M, Odel J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis*. 2014;6:210–20.

37. McGrath E, Blades Z, McCabe J, Jarry H, Anderson P, Nontuberculous mycobacteria in the lung: From suspicion to treatment. *Lung*. 2010;188:269–82.
38. Lawn S, Bekker L, Miller R. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:361–73.
39. Horsburgh CR Jr. Mycobacterium avium complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324(19):1332–8.
40. Panel on opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America 2013. [consultado 21 May 2015] [G1-G10pp]. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
41. Kaplan J, Hanson D, Dworkin M. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;30:S5–14.
42. Crum N, Riffenburgh R, Wegner S, Agan B, Tasker S, Spooner K, et al. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons. Analysis of the pre, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:194–200.
43. Murray J. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2013;34:165–79.
44. Afione C, Della Sala A, Frank L. Manifestaciones pulmonares en pacientes con sida. *Rev Argent Radiol*. 2008;72(1):93–105.
45. Nunes M, von Gottberg A, de Gouveia L, Cohen C, Kuwanda L, Karstaedt A, et al. Persistent high burden of invasive pneumococcal disease in South African HIV-infected adults in the era of an antiretroviral treatment program. *PLoS ONE*. 2011;6(11):E27929.
46. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH, on behalf of the Advisory Committee on Immunization Practices. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older: United States, 2015. *Ann Intern Med*. 2015;162:214–23.
47. Feldman C, Anderson R. HIV-associated bacterial pneumonia. *Clin Chest Med*. 2013;34(2):205–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2013.01.006>. Epub 2013 Apr 8. Review.
48. McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, Stanford J, Driks MR, Brewer J, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1195–203.
49. Subramanian S, Abraham OC, Rupali P, Zachariah A, Mathews MS, Mathai D, Disseminated histoplasmosis. *J Assoc Physicians India*. 2005;53:185–9.
50. Martin-Iguacel R, Kurtzhals J, Jouvion G, Nielsen SD, Llibre JM. Progressive disseminated histoplasmosis in the HIV population in Europe in the HAART era. Case report and literature review. *Infection*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-014-0611-7>.
51. Baddleya JW, Sankarac IR, Rodriguez JM, Pappasa PG, Many WJ Jr. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: Poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:151–6.
52. Arango M, Castañeda E, Agudelo CI, de Bedout C, Agudelo CA, Tobón A, et al., The Colombian Histoplasmosis Study Group. Histoplasmosis: Results of the Colombian national survey, 1992–2008. *Biomédica*. 2011;31:344–56.
53. Tobón AM. Epidemiología de la histoplasmosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Biomédica*. 2011;31(S3):3–315.
54. Arango M, Castañeda E, Agudelo CI, de Bedout C, Agudelo CA, Tobón A, et al., Colombian Histoplasmosis Study Group. Histoplasmosis: Results of the Colombian national survey, 1992–2008. *Biomedica*. 2011;31(3):344–56, <http://dx.doi.org/10.1590/S0120-41572011000300007>.
55. Velásquez G, Rueda ZV, Vélez LA, Aguirre DC, Gómez RD. Histoplasmosis en pacientes con sida. Un estudio de cohorte en Medellín, Colombia. *Infectio*. 2010;14(S2):S99–106.
56. Peigne V, Dromer F, Elie C, Lidove O, Lortholary O, French Mycosis Study Group. Imported acquired immunodeficiency syndrome-related histoplasmosis in metropolitan France: A comparison of pre-highly active anti-retroviral therapy and highly active anti-retroviral therapy eras. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85(5):934–41.
57. Marukutira T, Huprikar S, Azie N, Quan SP, Meier-Kriesche HU, Horn DL. Clinical characteristics and outcomes in 303 HIV-infected patients with invasive fungal infections: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry, a multicenter, observational study. *HIV AIDS (Auckl)*. 2014;6:39–47.
58. Escandón P, de Bedout C, Lizarazo J, Agudelo CI, Tobón A, Bello S, et al., Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis. Cryptococcosis in Colombia: Results of the national surveillance program for the years 2006–2010. *Biomedica*. 2012;32(3):386–98, <http://dx.doi.org/10.1590/S0120-41572012000300009>.
59. Lizarazo J, Linares M, de Bedout C, Restrepo A, Agudelo CI, Castañeda E, Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de 9 años de la encuesta nacional, 1997–2005. *Biomédica*. 2007;27:94–109.
60. González A, Tobón A. Infecciones micóticas oportunistas en pacientes con VIH/sida. *Infectio*. 2006;10(4):279–88.
61. Gutiérrez S, Alconchel S, Ruiz-Mateos E, Genebat M, Vallejo A, Lissen E, et al. Disseminate and fatal cytomegalovirus disease with thymitis in a naive HIV-patient after early initiation of HAART: Immune restoration disease? *Clin Virol*. 2006;36(1):13–6.
62. Hong KW, Kim SI, Kim YJ, Wie SH, Kim YR, Yoo JH, et al. Acute cytomegalovirus pneumonia and hepatitis presenting during acute HIV retroviral syndrome. *Infection*. 2011;39(2):155–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-010-0074-4>.
63. Cortés A, Peña E, Vega R, Reyes G, Bautista E. Massive alveolar hemorrhage due to cytomegalovirus (CMV) and HIV infection. *Med Intensiva*. 2011;35(2):126–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2010.03.002>.
64. Durier N, Ananworanich J, Apornpong T, Ubolyam S, Kerr SJ, Mahanontharit A, et al. Cytomegalovirus viremia in Thai HIV-infected patients on antiretroviral therapy: Prevalence and associated mortality. *Clin Infect Dis*. 2013;57(1):147–55.
65. Chuganji E, Abe T, Kobayashi H, Nakano N, Kanai T, Ohara G, et al. Fatal pulmonary co-infection with pneumocystis and cytomegalovirus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Intern Med*. 2014;53(14):1575–8. Epub 2014 Jul 15.
66. Lee KY, Ho CC, Ji DD, Lee CM, Tsai MS, Cheng AC, et al. Etiology of pulmonary complications of human immunodeficiency virus-1-infected patients in Taiwan in the era of combination antiretroviral therapy: A prospective observational study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;46(6):433–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2012.08.003>.
67. Riera M, Payeras A, Marcos MA, Viasus D, Farinas MC, Segura F, et al. Clinical presentation and prognosis of the 2009 H1N1 influenza A infection in HIV-1-infected patients: A Spanish multicenter study. *AIDS*. 2010;24(16):2461–7.
68. Passos L, Talhari C, Santos M, Ribeiro-Rodrigues R, de Lima Ferreira LC, Talhari S. Histoplasmosis-associated immune

- reconstitution inflammatory syndrome. *An Bras Dermatol*. 2011;86(S1):S168–72.
69. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:251–61.
 70. Sharma SK, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res*. 2011;134(6):866–77.
 71. Park JA, Park SS, Park SE. A paradoxical reaction during antituberculosis therapy for congenital tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2009;13:e279–81.
 72. Beatty GW. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Emerg Med Clin N Am*. 2010;28:393–407.
 73. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. *Lancet Inf Dis*. 2007;7:395–401.
 74. Jazwinski A, Naggie S, Perfect J. Immune reconstitution syndrome in a patient with disseminated histoplasmosis and steroid taper: Maintaining the perfect balance. *Mycoses*. 2009;54:270–2.
 75. Jiang H, Chess L. Regulation of immune responses by T cells. *N Engl J Med*. 2006;354:1166–76.
 76. Seddiki N, Sasson SC, Santner-Nanan B, Munier M, van Bockel D, Ip S, et al. Proliferation of weakly suppressive regulatory CD4+ T cells is associated with over-active CD4+ T-cell responses in HIV-positive patients with mycobacterial immune restoration disease. *Eur J Immunol*. 2009;39:391–403.
 77. Price P, Morahan G, Huang D, Stone E, Cheong KY, Castley A, et al. Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases. *AIDS*. 2002;16:2043–7.
 78. Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F, French Cryptococcosis Study Group. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS*. 2005;19:1043–9.
 79. Crothers K, Huang L. Pulmonary complications of immune reconstitution inflammatory syndromes in HIV-infected patients. *Respirology*. 2009;14(4):486–94, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01468.x>.