



## Revisión

## Actualización en la patología pulmonar relacionada con la infección VIH

Miriam Estébanez-Muñoz<sup>a,\*</sup>, Clara I. Soto-Abánades<sup>b</sup>, Juan J. Ríos-Blanco<sup>c</sup> y Jose R. Arribas<sup>a</sup><sup>a</sup> Unidad de VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España<sup>b</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 14 de noviembre de 2011

Aceptado el 11 de diciembre de 2011

On-line el 17 de enero de 2012

## Palabras clave:

Gripe H1N1

Cáncer de pulmón

Vacuna neumocócica

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(EPOC)

Virus de la inmunodeficiencia humana

(VIH)

Tuberculosis

Hipertensión pulmonar

Vacuna de la gripe

## Keywords:

H1N1 flu

Lung cancer

Pneumonia vaccine

Chronic obstructive pulmonary disease

(COPD)

Human immunodeficiency virus (HIV)

Tuberculosis

Pulmonary hypertension

Flu vaccine

## RESUMEN

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto una disminución de las infecciones oportunistas asociada a la inmunodepresión celular y humoral. Sin embargo, no está claro el impacto del TARGA en el desarrollo de otras patologías no asociadas a sida, como el cáncer de pulmón y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El objetivo del presente artículo es revisar los aspectos más novedosos y relevantes de la patología pulmonar en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Updating Our Understanding of Pulmonary Disease Associated With HIV Infection

## ABSTRACT

The introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) has resulted in a reduction of opportunistic infections associated with cellular and humoral immunosuppression. However, what is still unclear is the impact of HAART on the development of other diseases not associated with AIDS, such as lung cancer and COPD. The aim of this paper is to review the most innovative and relevant aspects of lung pathology in patients infected with HIV.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La patología pulmonar asociada a la infección VIH supone una causa importante de comorbilidad en la actualidad, a pesar de la recuperación inmunológica asociada al TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad). En este artículo se revisarán los aspectos

más novedosos de las enfermedades pulmonares más prevalentes en los pacientes con infección VIH.

## Cáncer de pulmón

La incidencia de las neoplasias defintorias de sida, como el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin (LNH), ha disminuido significativamente en la era TARGA respecto a la era pre-TARGA (antes de 1996). Sin embargo, la incidencia de neoplasias no defintorias de sida, como el cáncer de pulmón, ha aumentado desde la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mestebanez.hulp@salud.madrid.org (M. Estébanez-Muñoz).

introducción del TARGA<sup>1-5</sup>. El cáncer de pulmón representa actualmente la primera causa de mortalidad por neoplasia no asociada a sida entre la población con infección VIH<sup>6</sup>. El aumento de riesgo de cáncer de pulmón asociado a la infección VIH observado en dos metaanálisis recientemente publicados fue de 2,7 (IC 95%, 1,9-3,9)<sup>7</sup> y 2,6 (IC 95%, 2,1-3,1)<sup>8</sup> respectivamente.

Las causas del incremento del riesgo de neoplasias no defensorias de sida no están bien definidas<sup>9</sup>. En el caso del cáncer de pulmón, parece que el tabaquismo es el factor de riesgo más importante<sup>10</sup>. No está claro si una mayor prevalencia del hábito tabáquico entre los pacientes con infección VIH que en la población general<sup>11</sup> explica todo el aumento del riesgo o si existe un efecto independiente de la infección VIH.

Kirik et al.<sup>12</sup> analizaron los factores asociados al desarrollo de cáncer de pulmón en un estudio de cohortes prospectivo formado por pacientes adictos a drogas por vía parenteral infectados y no infectados por VIH. El reclutamiento de los pacientes se inició en 1988, por lo que el seguimiento de los pacientes incluyó tanto la era pre-TARGA como la era TARGA. En el análisis multivariante, ajustado por el hábito tabáquico, la infección VIH resultó un factor de riesgo independiente de cáncer de pulmón; sin embargo, ni el recuento de CD4 ni la carga viral en sangre de VIH resultaron significativos.

Los mecanismos por los cuales el propio VIH puede aumentar el desarrollo de neoplasias no están claramente identificados. Por un lado, en estudios in vitro se ha observado que el producto del gen *tat* del VIH puede tener un papel oncogénico<sup>13</sup>; sin embargo, no se ha evidenciado genoma de VIH en tejido tumoral<sup>14</sup>. Los estudios epidemiológicos que evalúan si el grado de inmunodepresión puede favorecer el desarrollo de cáncer de pulmón no ofrecen resultados concluyentes<sup>15</sup>, y existen dudas sobre si el uso de TARGA protege del desarrollo de cáncer de pulmón<sup>13-16</sup>.

En cuanto a las características demográficas y clínicas del cáncer de pulmón en la población infectada por el VIH, no existen importantes diferencias con la población no infectada. La edad de presentación es más joven que en la población general, y tiene predilección por el sexo masculino (9-10:1). La mayoría de los pacientes son sintomáticos al diagnóstico. En el 75-90% de los casos se diagnostican con enfermedad localmente avanzada o metastásica, similar a lo que se observa en los grupos control pareados por edad<sup>8</sup>.

La distribución de las variedades histológicas del cáncer de pulmón es similar a la población no infectada por VIH. El carcinoma no microcítico de pulmón supone del 86 al 94% de los cánceres de pulmón<sup>16</sup> en la población con infección VIH. El adenocarcinoma y el carcinoma escamoso son las variedades histológicas más frecuentes<sup>8</sup>. El pronóstico del cáncer de pulmón entre la población VIH parece ser peor que entre la población general, probablemente porque la enfermedad se encuentra en un estadio más avanzado al diagnóstico. Cuando se compara de acuerdo al estadio TNM, no se aprecian diferencias significativas entre la población VIH y la población general<sup>17,18</sup>. Makinson et al.<sup>19</sup> evaluaron los factores asociados a un aumento de la supervivencia en los pacientes con infección VIH y cáncer de pulmón no microcítico en una cohorte francesa (la cohorte Dat'Aids). En el estudio se incluyó a 52 pacientes. Estos autores encontraron que un *performance status* (PS) menor de 2, un recuento de CD4  $\geq 200$  células/ $\mu$ l al diagnóstico del cáncer y el uso de TARGA tras el diagnóstico de cáncer resultaron factores independientes asociados al aumento de la supervivencia en el análisis multivariante. Ni el uso de quimioterapia citotóxica ni el estadio de la neoplasia resultaron significativos. Hessol et al.<sup>20</sup> también observaron un aumento de la supervivencia de cáncer no asociado a sida con el uso de TARGA durante al menos 6 meses.

Los pacientes con infección VIH y cáncer de pulmón deben ser tratados siguiendo los protocolos estándar de la población general basados en cirugía, quimioterapia y radioterapia según el estadio

de la neoplasia, independientemente del recuento de CD4<sup>19</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas entre los agentes quimioterápicos y los antirretrovirales, por el riesgo de toxicidad hematológica grave. Makinson et al.<sup>19</sup> encontraron que el uso de pautas de tratamiento antirretroviral que incluyeran un inhibidor de la proteasa (IP) con quimioterapia aumentaba el riesgo de toxicidad hematológica grado 4. Los IP potenciados o no con ritonavir pueden alterar el metabolismo de los antineoplásicos mediante la inhibición de la CYP450 3A4. Los agentes antineoplásicos indicados para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico que se metabolizan por esta vía son los taxanos, los alcaloides de la vinca, el etopósido y las anilinoquinazolinonas erlotinib y gefitinib. Por otra parte, el AZT puede potenciar el riesgo de mielosupresión secundario a los antineoplásicos, por lo que también se debería evitar su uso.

### Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

La neumonía por *Pneumocystis* es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en los pacientes con infección VIH. La introducción del TARGA ha supuesto una disminución drástica de la incidencia de esta infección<sup>21,22</sup>. En el estudio EuroSIDA, la incidencia de la neumonía por *Pneumocystis* disminuyó de 4,9 casos por 100 personas-año antes de 1995 a 0,3 casos por 100 personas-año después de 1998<sup>23</sup>.

La infección por *Pneumocystis* asociada a la infección VIH aparece típicamente cuando el recuento de linfocitos CD4 es inferior a 200 células/ $\mu$ l. El papel de los linfocitos CD4 en la defensa del *Pneumocystis* se ha confirmado en estudios basados en modelos animales CD4 *Knockout*<sup>24</sup>. Sin embargo, el daño pulmonar y la gravedad clínica se relacionan más con el grado de inflamación pulmonar que con el efecto directo del *Pneumocystis*<sup>25</sup>. El beneficio clínico de los corticoides en los casos de hipoxemia apoya estas observaciones.

La presentación clínica de la neumonía por *Pneumocystis* en los pacientes con infección VIH difiere de la asociada a otras formas de inmunodepresión. En los pacientes VIH típicamente la presentación clínica es de carácter subagudo y con menor afectación de la oxigenación alveolar. Las muestras de lavado broncoalveolar (LBA) presentan significativamente mayor número de organismos de *Pneumocystis* y menos neutrófilos que los pacientes sin infección VIH, lo que supone una mayor rentabilidad diagnóstica del esputo inducido y del lavado broncoalveolar en los pacientes con infección VIH<sup>26</sup>. Los síntomas clásicos de neumonía por *Pneumocystis* son fiebre, tos seca y disnea de esfuerzo. La exploración física puede ser normal. El patrón radiológico típico es la presencia de infiltrados intersticiales bilaterales difusos. Otros patrones radiológicos menos frecuentes son: nódulo solitario o nódulos múltiples, infiltrados en los lóbulos superiores en pacientes que recibieron pentamidina en aerosol, neumatoceles, neumotórax, o incluso la radiografía puede ser normal. En los casos de radiografía normal, la tomografía computarizada (TC) de alta resolución puede evidenciar un patrón en vidrio deslustrado<sup>22</sup>.

El *Pneumocystis* no puede ser cultivado, por lo que el diagnóstico microbiológico se ha basado clásicamente en la demostración al microscopio óptico de los quistes y/o trofozoitos en muestras clínicamente relevantes (esputo inducido, LBA o tejido pulmonar). La rentabilidad diagnóstica del esputo inducido es del 50-90%<sup>27</sup>. En los casos de resultado negativo es necesario recurrir a la realización de un procedimiento invasivo, como es la broncoscopia con LBA. Estas dificultades diagnósticas han promovido el desarrollo de técnicas de diagnóstico molecular.

Varios estudios han evaluado la rentabilidad de las técnicas de PCR sobre muestras no invasivas, como el esputo inducido y muestras procedentes de enjuagues orales, así como sobre

muestras procedentes de LBA. La detección por PCR de ADN de *Pneumocystis* en las muestras respiratorias no informa sobre la infectividad del organismo, ya que el ADN es relativamente estable tras la muerte celular. El ARN, sobre todo del ARN mitocondrial, es rápidamente degradado por las RNAasas endógenas tras la muerte celular; por tanto, su detección podría indicar viabilidad del organismo<sup>28</sup>. La detección de antígenos de *Pneumocystis* mediante anticuerpos monoclonales en muestras de esputo inducido presenta alta sensibilidad y especificidad, y tiene la ventaja de identificar tanto las formas quísticas como los trofozoitos<sup>23</sup>.

Hauser et al.<sup>29</sup> llevaron a cabo un ensayo multicéntrico para evaluar la rentabilidad diagnóstica de una PCR en tiempo real cualitativa (subunidad mLNU) y de una técnica de IFI (Merifluor-*Pneumocystis* direct fluorescent antigen [MP-DFA] test) comparado con el diagnóstico clínico basado en el estudio radiológico, grado de hipoxemia, nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) y la técnica de microscopía local. La sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo (VPN) de la PCR fueron 93, 91, 59 y 99%, respectivamente, y los del test MP-DFA fueron 93, 100, 59 y 98%, respectivamente. El 92% de estas muestras procedían de LBA. Estos autores sugieren que el alto VPN de la PCR permite excluir el diagnóstico de *Pneumocystis* ante un resultado negativo. Sin embargo, un resultado positivo sin clínica acompañante podría suponer un sobretratamiento, ya que no diferencia infección de colonización. Los resultados del estudio de Chawla et al.<sup>30</sup> sobre el valor diagnóstico de la PCR (mtLSUrRNA) apoyan estos resultados.

Otros grupos de investigadores han evaluado el papel de la determinación de marcadores séricos como el LDH, el KL-6 y el (1→3)β-D-glucano. El antígeno KL-6 (glucoproteína mucina-like de alto peso molecular) es expresado en los neumocitos alveolares tipo 2 y en células epiteliales bronquiolares. Este marcador se eleva en las neumonitis intersticiales<sup>31</sup> y en el daño pulmonar agudo<sup>32</sup>. El β-D-glucano es un componente de la pared de la mayoría de los hongos, por lo que se ha utilizado como marcador de micosis orgánica. Tasaka et al.<sup>33</sup> evaluaron en 279 pacientes (16 de ellos con infección VIH), mediante un estudio caso-control, el valor diagnóstico del LDH, el KL-6 y el β-D-glucano. Un nivel de β-D-glucano superior a 31,1 pg/ml presentaba una sensibilidad y especificidad del 92,3 y del 86,1%, respectivamente. La sensibilidad y la especificidad de la determinación de un nivel de LDH superior a 268 UI/l fueron del 86 y del 45,3%, respectivamente. El nivel de LDH se correlacionó en este estudio con el índice de oxigenación. Los autores proponen que la determinación del β-D-glucano podría estar indicada en los pacientes con insuficiencia respiratoria en los que no podría realizarse broncoscopia por mala tolerancia. Estos resultados han sido apoyados por estudios más recientes<sup>34</sup>. La monitorización de los niveles de β-D-glucano no se ha demostrado útil para evaluar la respuesta al tratamiento<sup>35</sup>.

El fármaco de primera elección para el tratamiento y la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis* es el trimetoprim-sulfametoxazol. La administración oral alcanza niveles comparables con la administración intravenosa. En los casos graves (pO<sub>2</sub> <70 mmHg o gradiente alveoloarterial >35 mmHg) se prefiere la vía intravenosa, asociado a corticoides. El tratamiento debe prolongarse hasta 21 días. En el documento de consenso elaborado por el panel de expertos de GESIDA se detalla las distintas opciones terapéuticas<sup>36</sup>.

La profilaxis debe iniciarse cuando la cifra de linfocitos T CD4+ sea inferior a 200 células/μl o siempre que exista alguna enfermedad definitiva de sida, candidiasis oral o fiebre inexplicada de más de 20 días de duración (recomendación AI)<sup>37</sup>.

Existe cierta preocupación sobre la emergencia de resistencia del *Pneumocystis* a trimetoprim-sulfametoxazol, aunque no está claro si la existencia de mutaciones en la dihidropteroato sintasa

(DHPS) se correlaciona con un peor pronóstico<sup>38</sup>. Un estudio<sup>39</sup> realizado en población española evaluó la existencia de mutaciones en pacientes con infección VIH en la era pre-TARGA (previo a 1996) y en la era TARGA (2001-2004). Los autores objetivaron que el 33% de las muestras genotipadas de la era pre-TARGA y el 5,5% de las muestras genotipadas correspondientes a la era TARGA presentaban mutaciones en el gen de la DHPS. Los factores que se encontraron significativamente relacionados con la presencia de mutaciones fueron el período pre-TARGA, el haber recibido profilaxis previa para *Pneumocystis* con trimetoprim-sulfametoxazol u otro fármaco sulfa y la homosexualidad. En este estudio, la presencia de mutaciones no se relacionó con peor pronóstico a pesar de haber recibido tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol.

## EPOC

La infección VIH ha sido relacionada con el desarrollo precoz de enfisema pulmonar. Varios estudios observacionales han mostrado una mayor prevalencia de síntomas respiratorios, patrón obstructivo en la espirometría, disminución de la DLCO y cambios enfisematosos en la TC en población VIH<sup>39,40</sup>. En un estudio transversal realizado en la era pre-TARGA<sup>41</sup> en pacientes con infección VIH, sin antecedentes de complicaciones pulmonares asociadas a sida, se encontró que el 41,6% presentaron disnea, el 40% tos y el 41,9% expectoración. La prevalencia de estos síntomas en el grupo control, con similar edad y hábito tabáquico, fue significativamente inferior. En este estudio el tabaco fue el factor predictor de síntomas respiratorios más importante. George et al.<sup>83</sup> evaluaron el impacto del TARGA en el desarrollo de EPOC<sup>37</sup>. En este estudio, el 83,3% de los 234 pacientes incluidos recibían TARGA y el 59,8% tenían historia de tabaquismo. La prevalencia de tos, disnea de esfuerzo y disnea de reposo fue del 23, del 16 y del 3%, respectivamente. Los factores que se asociaron de forma independiente a la aparición de síntomas respiratorios fueron el tabaquismo, la carga viral y una disminución del valor de FEV1/CVF. La prevalencia de un valor de FEV1/CVF inferior a 0,7 fue del 6,8%. El 62,5% de los pacientes con patrón obstructivo tenían un grado I del estadio de GOLD. Los factores predictores de presentar un patrón obstructivo en la espirometría fueron la edad, la historia tabáquica (paquetes-año), el antecedente de neumonía bacteriana y el uso del TARGA. Gingo et al.<sup>42</sup> encontraron una mayor prevalencia de alteraciones en la espirometría. El 21% de los pacientes evaluados presentaron un patrón obstructivo en la espirometría, y el 64,1%, alteraciones en la difusión. Los factores asociados de forma independiente a obstrucción irreversible de la vía aérea fueron el hábito tabáquico (paquetes-año), el uso de fármacos intravenosos y el tratamiento antirretroviral. La prevalencia de patrón obstructivo entre los pacientes VIH que nunca han fumado también es superior a lo que está descrito en controles sin infección VIH históricos (13,6% versus 3,2%, p=0,003)<sup>43</sup>.

La etiopatogenia de la predisposición a desarrollar EPOC en la infección VIH no está clara<sup>44</sup>. La mayor prevalencia de los comportamientos de riesgo en la población con infección VIH como el hábito tabáquico, el consumo de marihuana y el uso de drogas por vía parenteral es una de las principales hipótesis propuestas. La mayor susceptibilidad a las infecciones y colonizaciones pueden perpetuar el daño estructural potenciado por el tabaco. La neumonía y la colonización por *P. jiroveci* se ha relacionado con el desarrollo acelerado de enfisema<sup>45</sup>. La propia infección por VIH se asocia a alveolitis linfocítica, con un aumento de los linfocitos CD8+. En modelos animales se ha observado que los linfocitos CD8+ secretan IFN-gamma y favorecen el desarrollo de enfisema<sup>46</sup>. También se ha observado una disminución de los niveles de antioxidantes y un aumento de los oxidantes a nivel sistémico y pulmonar<sup>47,48</sup>.

Los estudios de cohortes han encontrado una asociación entre el tratamiento antirretroviral y la EPOC. Sin embargo, no se conoce el mecanismo de esta relación. Se ha propuesto que una disfunción

endotelial de los capilares pulmonares podría conllevar una disminución de la difusión<sup>49</sup>. Por otra parte, el inicio del tratamiento antirretroviral podría favorecer el desarrollo de una respuesta inflamatoria subclínica sobre organismos que colonicen la vía aérea (como *Pneumocystis*, micobacterias) o frente a autoantígenos<sup>40</sup>.

## Tuberculosis y VIH

La infección VIH supone un importante factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis. La introducción del TARGA ha conllevado una reducción del riesgo de tuberculosis en un 70-90%. Sin embargo, la incidencia continúa siendo mayor de lo esperado incluso en pacientes con alto recuento de CD4<sup>50,51</sup>. En un estudio de cohortes realizado en países con baja prevalencia de tuberculosis de Norteamérica y Europa se observó una incidencia global de tuberculosis de 4,69 casos por 1.000 personas-año en los tres primeros años de seguimiento tras el inicio del TARGA.

El diagnóstico de tuberculosis en el paciente VIH requiere una alta sospecha clínica, ya que la sensibilidad de las pruebas diagnósticas es inferior en este grupo de pacientes. La radiografía de tórax puede ser normal hasta en el 22% de los casos de tuberculosis pulmonar<sup>52,53</sup>, y la rentabilidad de la baciloscopia de esputo es inferior en los pacientes con VIH si se la compara con la de los pacientes sin infección VIH<sup>54</sup>.

En los últimos años, la implementación de las técnicas de biología molecular para el diagnóstico de tuberculosis ha supuesto un gran avance en el manejo clínico de esta infección. El GeneXpert —una PCR en tiempo real— sobre muestra de esputo permite confirmar el diagnóstico el mismo día de recogida de la muestra e identificar si la micobacteria es resistente a la rifampicina. En el estudio de Boehme et al.<sup>54</sup> se encontró una sensibilidad del 90% y una especificidad del 99% comparado con el cultivo de esputo. En comparación, la sensibilidad y la especificidad de la baciloscopia (en 2-3 muestras de esputo) fueron de 67 y del 99,5%. En este trabajo se estratificó según el estado de VIH y se observó que la sensibilidad de la técnica de GeneXpert, a diferencia de la baciloscopia de esputo, no disminuyó en pacientes con infección VIH.

El diagnóstico de tuberculosis en un paciente con infección VIH tiene importantes implicaciones terapéuticas. Una de las principales incertidumbres a la que se ha intentado dar respuesta mediante el desarrollo de estudios observacionales y de ensayos clínicos es cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en el paciente *naïve* diagnosticado de tuberculosis. Las interacciones farmacológicas, el riesgo de toxicidades farmacológicas y el desarrollo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune asociado al inicio del tratamiento antirretroviral son los principales factores que condicionan la decisión del inicio del tratamiento antirretroviral. En un estudio de cohorte retrospectivo desarrollado en España se observó que los pacientes que iniciaban tratamiento antirretroviral en los primeros 2 meses tras el inicio del tratamiento tuberculostático presentaban menor mortalidad que los pacientes que introducían el TARGA más tarde<sup>55</sup>. Tres ensayos clínicos recientes<sup>56-58</sup> apoyan estos resultados. El estudio SAPIT<sup>56</sup> demuestra que en pacientes con menos de 500 CD4/ $\mu$ l el inicio del tratamiento antirretroviral mientras se está recibiendo tratamiento tuberculostático (tratamiento integrado) se asocia a menor mortalidad por cualquier causa que iniciar el tratamiento antirretroviral tras completar el tratamiento tuberculostático (tratamiento secuencial). Para precisar mejor el momento de inicio del TARGA, en el ensayo clínico CAMELIA<sup>57</sup> (Cambodian Early versus Late Introduction of Antiretrovirals) se aleatorizó a los pacientes a introducir el TARGA a las 2 semanas o a las 8 semanas del inicio del tratamiento tuberculostático. Los pacientes incluidos en este ensayo clínico tenían menos de 200 CD4/ $\mu$ l. La introducción precoz del TARGA disminuyó significativamente la mortalidad comparado con la rama de tratamiento tardío.

El estudio ACTG 5221<sup>58</sup> STRIDE también demostró que empezar con el TARGA en las primeras 2 semanas se asociaba a menor mortalidad que retrasar el inicio del TARGA hasta 8-12 semanas después, en pacientes que presentaban menos de 50 CD4/ $\mu$ l. En base a estos resultados, la Asociación Británica de VIH<sup>59</sup> recomienda que en los pacientes que presenten menos de 100 CD4/ $\mu$ l se empiece el TARGA tan pronto como sea posible; entre 100 y 350 CD4/ $\mu$ l se recomienda empezar cuanto antes, aunque se admite retrasar el inicio del tratamiento 2 meses después del inicio del tratamiento tuberculostático si existen problemas de interacciones farmacológicas, toxicidad o adherencia; por último, en los pacientes con más de 350 CD4/ $\mu$ l se deja a criterio del clínico.

La segunda consideración en el tratamiento de la coinfección tuberculosis-VIH son las interacciones farmacológicas. La rifampicina disminuye los niveles de los inhibidores de la proteasa, por lo que esta familia de fármacos no está recomendada. La administración de altas dosis de lopinavir/ritonavir puede superar la inducción metabólica de la rifampicina, pero esta opción tiene un alto riesgo de hepatitis. La pauta de elección en este contexto es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, preferiblemente efavirenz<sup>60</sup>. En un ensayo clínico reciente<sup>61</sup> se comparó efavirenz 600 mg/día con nevirapina 400 mg administrada una vez al día, ambos asociado a didanosina y lamivudina. La rama de tratamiento con nevirapina presentó significativamente más fallo virológico que la rama de efavirenz.

La rifampicina disminuye de forma importante los niveles de maraviroc y de raltegravir, por lo que estos no son recomendados en este escenario<sup>60</sup>. En el caso de que se pauten, se requiere doblar la dosis de estos antirretrovirales<sup>59</sup>.

## Vacuna del neumococo

La enfermedad neumocócica invasiva ha disminuido desde la introducción del TARGA, probablemente secundario a la recuperación inmunológica y al uso de profilaxis antibiótica. Sin embargo, la incidencia continúa siendo superior a la de la población no VIH<sup>62</sup>. Las autoridades sanitarias, la CDC y la HIV Medicine Association recomiendan vacunar a adultos y a niños con más de 200 CD4, en el caso de que no haya sido vacunado en los últimos 5 años. La vacuna polisacárida 23-valente es la que se recomienda de forma general a adultos con VIH u otras comorbilidades. La eficacia de esta vacuna ha sido previamente demostrada en población VIH en estudios observacionales<sup>63</sup>. En un estudio<sup>64</sup> de cohortes prospectivo realizado en Taiwan en pacientes VIH que recibían TARGA, el grupo de pacientes vacunados presentó una incidencia de enfermedad neumocócica de 2,1 casos por 1.000 personas-año frente a 21,8 casos por 1.000 personas-año en los pacientes no vacunados. En este estudio no se observó que la inmunización afectara a la recuperación inmunológica ni al control virológico.

En los últimos años se está evaluando la eficacia de la vacuna conjugada 7-valente en población VIH. En un ensayo clínico publicado recientemente<sup>65</sup> se evaluó la eficacia de esta vacuna como profilaxis secundaria en pacientes con historia previa de enfermedad neumocócica invasiva. En este estudio se estimó una eficacia de la vacuna del 74%.

## Influenza A en la infección VIH

Varios estudios observacionales han evaluado la susceptibilidad a la infección por el virus H1N1 entre los pacientes con infección VIH. En los estudios de seroprevalencia se ha encontrado un porcentaje similar de seroconversión medido por anticuerpos específicos frente a H1N1 entre pacientes infectados por VIH respecto al grupo de no infectados<sup>66</sup>. Los estudios que evalúan el estado de infección VIH entre los pacientes con enfermedad respiratoria aguda por H1N1 confirmada por laboratorio no ofrecen



datos consistentes que apoyen que la infección VIH suponga un mayor riesgo para la infección por H1N1<sup>67</sup>. El tabaquismo y una edad mayor son más prevalentes entre los pacientes con infección VIH con enfermedad gripal por H1N1 que en la población general.

Los estudios que han evaluado si el estado de infección VIH supone un mayor riesgo de enfermedad grave ante la infección H1N1 ofrecen resultados similares a los pacientes no VIH<sup>68-70</sup>. La mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios presentaban un buen estado inmunológico, y la mayoría recibían TARGA. Algunos autores han encontrado que la infección VIH avanzada y la presencia de una infección oportunista se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad gripal por H1N1 grave<sup>71</sup>.

Los estudios que evalúan la inmunogenicidad frente a la vacuna de la gripe A (H1N1) de los pacientes con infección VIH presentan resultados discordantes. En un estudio observacional prospectivo se objetivó que los pacientes con infección VIH (con una media de CD4 de 523 células/ $\mu$ l) presentaron menor seroconversión (69%) que los pacientes no VIH tras una dosis de la vacuna con adyuvante AS03 (79-98%). La seroconversión tras una dosis de vacuna sin adyuvante en pacientes con infección VIH está en torno al 50%<sup>72,73</sup>. La administración de una segunda dosis de vacuna no adyuvante no ha demostrado aumentar el porcentaje de seroconversión en un estudio recientemente publicado<sup>74</sup>.

## Hipertensión pulmonar

La prevalencia de HAP en población VIH es de aproximadamente el 0,5%. Desde 1991 la prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) no se ha modificado pese a la introducción del TARGA<sup>75</sup>. La HAP puede aparecer en cualquier estadio de inmunodepresión y se ha descrito en todas las vías de transmisión VIH. Sin embargo, parece más frecuente entre los usuarios de drogas por vía parenteral<sup>76</sup>. No parece que exista una correlación significativa entre el grado de inmunodepresión asociada a la infección VIH y la gravedad de la HAP<sup>77,78</sup>.

La presentación clínica de la HAP en pacientes con infección VIH es similar a la que se da en la población general. El intervalo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta que se realiza el diagnóstico de HAP es significativamente más corto en pacientes con infección VIH que en población no VIH (6 meses frente a 2,5 años), probablemente por una monitorización más estrecha en el primer grupo.

La presencia de HAP es un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes con infección VIH. El pronóstico a 3 años de los pacientes con una clase funcional grado III-IV es del 28%<sup>72</sup>. En la cohorte francesa el 72% de las causas de muerte en los pacientes con HAP fueron secundarias a complicaciones de la HAP. El único factor que en este estudio resultó significativamente asociado a peor pronóstico en el análisis multivariante fue un recuento de CD4 inferior a 212 células/ $\mu$ l al diagnóstico de HAP. Apoyando estos resultados, en una revisión reciente y retrospectiva de 77 casos, un índice cardíaco superior a 2,8 l/min y un recuento de CD4 superior a 200 células/ $\mu$ l fueron los únicos parámetros que resultaron factores independientes de supervivencia en el análisis multivariante<sup>79</sup>.

El tratamiento de la HAP en pacientes con infección VIH reproduce, en general, las recomendaciones de las guías terapéuticas para el tratamiento de la HAP. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estas recomendaciones se basan mayoritariamente en los resultados de estudios realizados en pacientes con HAP idiopática o asociada a enfermedad de tejido conectivo. En los pacientes VIH la anticoagulación no se recomienda por las interacciones farmacológicas y el potencial riesgo de trombopenia. La HAP asociada a VIH se caracteriza por una falta de respuesta a vasodilatadores, por lo que no están indicados los antagonistas del calcio.

Son escasos los estudios que evalúan la eficacia de los fármacos dirigidos al tratamiento específico o avanzado de la HAP en población VIH. La mayoría son estudios observacionales de un tamaño muestral muy reducido, lo que dificulta la generalización de los resultados. El epoprostenol intravenoso ha demostrado mejorar los parámetros hemodinámicos y clínicos en pacientes con infección VIH. La principal limitación para su uso es la necesidad de un acceso intravenoso, con el riesgo de infección secundaria que esto conlleva<sup>80,81</sup>. Los datos de iloprost, de beraprost y de treprostinil en pacientes con infección VIH son insuficientes. Los estudios sobre el uso de bosentan oral están ofreciendo resultados prometedores<sup>82</sup>.

## Financiación

La Dra. Miriam Estébanez tiene un contrato de formación de investigación Río Hortega del Instituto de Salud Carlos III. El Dr. J. R. Arribas es investigador del Programa de Intensificación de la Actividad Investigadora en el SNS.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Tang B, Horberg MA, et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009;23:2337-45.
- Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*. 2008;123:187-94.
- Bower M, Powles T, Nelson M, Shah P, Cox S, Mandelia S, et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17:371-5.
- Santos J. Neoplasms and HIV in the epidemic's third decade. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:750-1.
- Ramírez-Olivencia G, Valencia-Ortega ME, Martín-Carbonero L, Moreno-Celda V, González-Lahoz J. Malignancies in HIV infected patients: Study of 139 cases. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:729-35.
- Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V, et al., Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales EN19 Mortalité Study Group; Mortavic Study Group. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis*. 2009;48:633-9.
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:59-67.
- Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:611-22.
- Nguyen ML, Farrell KJ, Gunthel CJ. Non-AIDS-defining malignancies in patients with HIV in the HAART era. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12:46-55.
- Cadranel J, Garfield D, Lavolé A, Wislez M, Milleron B, Mayaud C. Lung cancer in HIV infected patients: Facts, questions and challenges. *Thorax*. 2006;61:1000-8.
- Savès M, Chêne G, Ducimetière P, Lepout C, Le Moal G, Amouyel P, et al., French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2003;37:292-8.
- Kirk GD, Merlo C, O' Driscoll P, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis*. 2007;45:103-11.
- el-Solh A, Kumar NM, Nair MP, Schwartz SA, Lwebuga-Mukasa JS. An RGD containing peptide from HIV-1 Tat-(65-80) modulates protooncogene expression in human bronchoalveolar carcinoma cell line, A549. *Immunol Invest*. 1997;26:351-70.
- Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, Virmani AK, Jagirdar J, Thomas B, et al. Comparison of molecular changes in lung cancers in HIV-positive and HIV-indeterminate subjects. *JAMA*. 1998;279:1554-9.
- Kirk GD, Merlo CA, Lung HIV Study. HIV infection in the etiology of lung cancer: Confounding, causality, and consequences. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8:326-32.
- Cooley TP. Non-AIDS-defining cancer in HIV-infected people. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17:889-99.
- Brock MV, Hooker CM, Engels EA, Moore RD, Gillison ML, Alberg AJ, et al. Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: Implications for patient care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:47-55.
- Lavolé A, Wislez M, Antoine M, Mayaud C, Milleron B, Cadranel J. Lung cancer, a new challenge in the HIV-infected population. *Lung Cancer*. 2006;51:1-11.
- Makinson A, Tenon JC, Eymard-Duvernay S, Pujol JL, Allavena C, Cuzin L, et al. Human immunodeficiency virus infection and non-small cell lung cancer:

- survival and toxicity of antineoplastic chemotherapy in a cohort study. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1022-9.
20. Hessel NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. *Am J Epidemiol.* 2007;165:1143-53.
  21. Suárez-Lozano I. Epidemiology of HIV infection through cohort studies: A look on the past in order to influence on the future. *Med Clin (Barc).* 2010;134:587-8.
  22. Caro-Murillo AM, Gil Luciano A, Navarro Rubio G, Leal Noval M, Blanco Ramos JR, Cohorte de la Red de Investigación en Sida (CoRIS). HIV infection in different age groups: Potential implications for prevention, CoRIS Cohort, Spain, 2004-2008. *Med Clin (Barc).* 2010;134:521-7.
  23. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, Gonzales-Lahoz J, d'Arminio Monforte A, et al., EuroSIDA Study Group. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet.* 1999;353:1293-8.
  24. Roths JB, Sidman CL. Both immunity and hyperresponsiveness to *Pneumocystis carinii* result from transfer of CD4+ but not CD8+ T cells into severe combined immunodeficiency mice. *J Clin Invest.* 1992;90:673-8.
  25. Thomas Jr CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med.* 2004;350:2487-98.
  26. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM, ATS *Pneumocystis* Workshop Participants. An Official ATS Workshop Summary: Recent advances and future directions in pneumocystis pneumonia (PCP). *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:655-64.
  27. Shelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC, Crawford SW, Kovacs JA, Masur H, et al. The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. *Ann Intern Med.* 1996;124:585-99.
  28. Larsen HH, Huang L, Kovacs JA, Crothers K, Silcott VA, Morris A, et al. A prospective, blinded study of quantitative touch-down polymerase chain reaction using oral-wash samples for diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2004;189:1679-83.
  29. Hauser PM, Bille J, Lass-Flörl C, Geltner C, Feldmesser M, Levi M, et al. Multicenter, prospective clinical evaluation of respiratory samples from subjects at risk for *Pneumocystis jirovecii* infection by use of a commercial real-time PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1872-8.
  30. Chawla K, Martena S, Gurung B, Mukhopadhyay C, Varghese GK, Bairy I. Role of PCR for diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected individuals in a tertiary care hospital in India. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54:326-9.
  31. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest.* 1989;96:68-73.
  32. Ishizaka A, Matsuda T, Albertine KH, Koh H, Tasaka S, Hasegawa N, et al. Elevation of KL-6, a lung epithelial cell marker, in plasma and epithelial lining fluid in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;286:L1088-94.
  33. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, Yamada W, Nishimura T, Takeuchi T, et al. Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. *Chest.* 2007;131:1173-80.
  34. Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, Grant PM, Andersen J, Scully E, et al., AIDS Clinical Trials Group Study A5164 Team. Blood (1->3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2011;53:197-202.
  35. Koga M, Koibuchi T, Kikuchi T, Nakamura H, Miura T, Iwamoto A, et al. Kinetics of serum  $\beta$ -D-glucan after *Pneumocystis pneumonia* treatment in patients with AIDS. *Intern Med.* 2011;50:1397-401.
  36. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:356-79.
  37. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en el año 2008. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:437-64.
  38. Huang L, Crothers K, Atzori C, Benfield T, Miller R, Rabodonirina M, et al. Dihydropteroate synthase gene mutations in *Pneumocystis* and sulfa resistance. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1721-8.
  39. Alvarez-Martínez MJ, Miró JM, Valls ME, Mas J, de la Bellacasa JP, Sued O, et al. Prevalence of dihydropteroate synthase genotypes before and after the introduction of combined antiretroviral therapy and their influence on the outcome of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-1-infected patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;68:60-5.
  40. Morris A, George MP, Crothers K, Huang L, Lucht L, Kessinger C, et al., Lung HIV Study. HIV and chronic obstructive pulmonary disease: Is it worse and why? *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8:320-5.
  41. Diaz PT, Wewers MD, Pacht E, Drake J, Nagaraja HN, Clanton TL. Respiratory symptoms among HIV-seropositive individuals. *Chest.* 2003;123:1977-82.
  42. Gingo MR, George MP, Kessinger CJ, Lucht L, Rissler B, Weinman R, et al. Pulmonary function abnormalities in HIV-infected patients during the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:790-6.
  43. Hirani A, Cavallazzi R, Vasu T, Pachinburavan M, Kraft WK, Leiby B, et al. Prevalence of obstructive lung disease in HIV population: A cross sectional study. *Respir Med.* 2011;105:1655-61.
  44. Morris A, George MP, Crothers K, Huang L, Lucht L, Kessinger C, et al. HIV and chronic obstructive pulmonary disease: Is it worse and why? *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8:320-5.
  45. Norris KA, Morris A. *Pneumocystis* infection and the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Immunol Res.* 2011;50(2-3):175-8.
  46. Wang Z, Zheng T, Zhu Z, Homer RJ, Riese RJ, Chapman Jr HA, et al. Interferon gamma induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. *J Exp Med.* 2000;192:1587-600.
  47. Treitinger A, Spada C, Verdi JC, Miranda AF, Oliveira OV, Silveira MV, et al. Decreased antioxidant defence in individuals infected by the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Invest.* 2000;30:454-9.
  48. Gil L, Martínez G, González I, Tarinas A, Alvarez A, Giuliani A, et al. Contribution to characterization of oxidative stress in HIV/AIDS patients. *Pharmacol Res.* 2003;47:217-24.
  49. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Neal D, et al. The pathophysiology of pulmonary diffusion impairment in human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:272-7.
  50. Girardi E, Sabin CA, d'Arminio Monforte A, Hogg B, Phillips AN, Gill MJ, et al., Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1772-82.
  51. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS.* 2006;20:1605-12.
  52. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, Matts JP, Telzak EE, Salomon N, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis.* 1997;25:242-6.
  53. Pepper T, Joseph P, Mwenya C, McKee GS, Haushalter A, Carter A, et al. Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: Implications for obtaining respiratory specimen cultures. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12:397-403.
  54. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: A multicentre implementation study. *Lancet.* 2011;377:1495-505.
  55. Velasco M, Castilla V, Sanz J, Gaspar G, Condes E, Barros C, et al., COMESEM Cohort. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:148-52.
  56. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362:697-706.
  57. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekeciewicz C, Nerrienet E, et al., CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1471-81.
  58. Havlir D, Ives P, Kendall M, Luetkemeyer A, Swindells S, Kumwenda J, et al. ACTG A5221 STRIDE: An International Randomized Trial of Immediate vs Early Antiretroviral Therapy (ART) in HIV-1-Patients Treated for Tuberculosis. En: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2011 February [Abstract 38].
  59. Pozniak A, Coyne K, Miller R, Lipman M, Freedman A, Ormerod L, et al., on behalf of the BHIVA Guidelines Subcommittee. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011. *HIV Med.* 2011;12:517-24.
  60. Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: Clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis.* 2010;50 Suppl 3:S223-30.
  61. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Venkatesan P, Narendran G, Ramesh Kumar S, Iliayas S, et al. Clin efficacy and safety of once-daily nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis: A randomized clinical trial. *Infect Dis.* 2011;53:716-24.
  62. Nuorti JP, Butler JC, Gelling L, Kool JL, Reingold AL, Vugia DJ. Epidemiologic relation between HIV and invasive pneumococcal disease in San Francisco County, California. *Ann Intern Med.* 2000;132:182-90.
  63. Peñaranda M, Falco V, Payeras A, Jordano Q, Curran A, Pareja A, et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: A case-control study. *Clin Infect Dis.* 2007;45:e82-7.
  64. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Sheng WH, Chang SC. Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: A prospective observational study. *Vaccine.* 2004;22(15-16):2006-12.
  65. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwalurwa G, Longwe H, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2010;362:812-22.
  66. Kok J, Tundo K, Blyth CC, Foo H, Hueston L, Dwyer DE. Pandemic (H1N1) 2009 influenza virus seroconversion rates in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;56:91-4.
  67. Sheth AN, Patel P, Peters PJ. Influenza and HIV: lessons from the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011;8:181-91.
  68. Martínez E, Marcos MA, Hoyo-Ulloa I, Antón A, Sánchez M, Vilella A, et al. Influenza A H1N1 in HIV-infected adults. *HIV Med.* 2011;12:236-45.

69. Isais F, Lye D, Llorin R, Dimatatac F, Go CJ, Leo YS, et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza in HIV-infected adults: Clinical features, severity, and outcome. *J Infect.* 2010;61:437-40.
70. Mora M, Rodriguez-Castellano E, Pano-Pardo JR, González-García J, Navarro C, Figueira JR, et al. Influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus and HIV. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1175-6.
71. Ormsby CE, de la Rosa-Zamboni D, Vázquez-Pérez J, Ablanedo-Terrazas Y, Vega-Barrientos R, Gómez-Palacio M, et al. Severe 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection and increased mortality in patients with late and advanced HIV disease. *AIDS.* 2011;25:435-9.
72. Tebas P, Frank I, Lewis M, Quinn J, Zifchak L, Thomas A, et al. Poor immunogenicity of the H1N1 2009 vaccine in well controlled HIV-infected individuals. *AIDS.* 2010;24:2187-92.
73. Crum-Cianflone NF, Eberly LE, Duplessis C, Maguire J, Ganesan A, Faix D, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine in an immunocompromised population: a prospective study comparing HIV-infected adults with HIV-uninfected adults. *Clin Infect Dis.* 2011;52:138-46.
74. Hatakeyama S, Iwatsuki-Horimoto K, Okamoto K, Nukui Y, Yata N, Fujita A, et al. Unadjuvanted pandemic H1N1 influenza vaccine in HIV-1-infected adults. *Vaccine.* 2011;29:9224-8.
75. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: Trends in the HAART era. *AIDS.* 2008;22 Suppl 3:S35-40.
76. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
77. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: Analytic review of 131 cases. *Chest.* 2000;118:1133-41.
78. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1433-9.
79. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jaïs X, Yaici A, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: Survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS.* 2010;24:67-75.
80. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med.* 1994;121:409-15.
81. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1846-50.
82. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33:92-8.
83. George MP, Kannass M, Sciruba FC, Morris A. Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. *PLoS One.* 2009;4, e6328.