



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU
SANTO**

**FACULTAD “DR. ENRIQUE ORTEGA MOREIRA” DE
CIENCIAS MÉDICAS**

TÍTULO:

**DESCRIPCIÓN DE BACTERIAS CAUSANTES DE
NEUMONÍA EN PACIENTES CON VIH EN EL HOSPITAL DE
INFECTOLOGÍA DR. JOSÉ RODRÍGUEZ MARIDUEÑA DE
GUAYAQUIL EN EL AÑO 2017**

**Borrador de trabajo de investigación que se presenta como
requisito para el título de Médico**

Autor: Karla Liliana Robles Velasco

Tutor: Marcia Apolo Matamoros

SAMBORONDÓN, FEBRERO, 2019



Samborondón, 15 de febrero del 2019

Dr. Pedro José Barberán Torres

Decano

Facultad de Medicina "Dr. Enrique Ortega Moreira"

De mis consideraciones:

Yo, **DRA. MARCIA APOLO MATAMOROS**, Médico-Cirujana y especialista en Terapia Intensiva, docente de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, en mi carácter de Tutora del Trabajo de Grado, procedo a certificar que he concluido el proceso de revisión y corrección de la Tesis de Grado de la estudiante **KARLA LILIANA ROBLES VELASCO**, titulado "Descripción de bacterias causantes de neumonía en pacientes con VIH en el Hospital de Infectología Dr. José Rodríguez Maridueña de guayaquil en el año 2017".

Testifico que el trabajo cuenta con mi aprobación para su sustentación puesto que cumple los lineamientos técnicos y científicos establecidos por la universidad para otorgación del título de médico.

Dra. Marcia Apolo Matamoros
Médico-Cirujana e Intensivista

Dra. Marcia Apolo
MÉDICO INTENSIVISTA
REGISTRO SANITARIO - EPS
FOLIO 0028

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de investigación en primer lugar a mi familia, mis padres Carlos y Martha, mi hermana Eunice y mi novio Josué. Se merecen esto y mucho más puesto que con su paciencia y apoyo constante no me hubiera sido posible llegar hasta este momento de mi vida.

Dedico también este trabajo a todas aquellas personas que han aportado en mi formación académica, desde el preuniversitario, la Dra. Sunny Sánchez, quien desde el primer día que pisamos la universidad nos motivó a ser excelentes, a indagar, a buscar más allá de lo que nuestros mismos profesores nos pudieron ofrecer.

Al Dr. Ivan Chérrez, médico y amigo, que ha sido una pieza clave en mi crecimiento en el campo de la investigación y que a la vez me ha dado la amistad y confianza para poder consultarle mis dudas e inquietudes.

A la Dra. Marcia Apolo y M. Sc. Nancy Cajas, excelentes profesionales que me ayudaron en el proceso de elaboración de este trabajo de investigación.

AGRADECIMIENTO

Agradezco en primer lugar a mi buen Dios, mi Padre Celestial quien nunca me abandonó en todos estos años de estudios. Quien me llenó de fuerzas, de paciencia, de ánimos, de valentía para enfrentar cada desafío que la carrera me ponía por delante y que tenía que superar. Gracias a Él que hizo que mi carrera sea llevadera y fructífera.

Agradezco de manera especial a mi tutora Dra. Marcia Apolo quien fue mi guía, mi faro cuando tenía inquietudes en el curso que tomaba mi investigación. Gracias por recibirme en su lugar de trabajo y dedicarme de su tiempo para revisar mis avances e indicarme recomendaciones para mejorar mi proyecto.

Agradezco al Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña”, su director y todo el personal que labora allí quienes con cordialidad y buen ánimo me ayudaron en el proceso de revisión de carpetas y recolección de datos.

Finalmente, agradezco a mi universidad, mi segundo hogar, mi alma máter, Universidad de Especialidades Espíritu Santo, la cual me ofreció todas las herramientas para poder desarrollarme como médico de excelencia.

INDICE GENERAL

Portada	i
Carta de Aprobación del Tutor	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Índice	v
Introducción	1

CAPÍTULO 1

1.1. Antecedentes científicos	3
1.2. Planteamiento del problema.....	6
1.3. Objetivos.....	9
1.3.1. Objetivo General.....	9
1.3.2. Objetivos Específicos.....	9
1.4. Hipótesis	10
1.5. Justificación	10

CAPÍTULO 2

2. Marco Teórico	
2.1. Historia.....	12
2.2. Definición	13
2.3. Etiología.....	14
2.4. Fisiopatología	19
2.5. Clínica.....	21
2.6. Diagnóstico	23
2.7. Tratamiento.....	28
2.8. Epidemiología	30
2.9. Prevención	32

CAPÍTULO 3

3. Metodología	
3.1. Lugar	34
3.2. Período	34
3.3. Diseño y tipo de estudio	34
3.4. Universo	34
3.5. Muestra	
3.5.1. Criterios de inclusión.....	34
3.5.2. Criterios de exclusión.....	35
3.6. Operacionalización de las variables.....	36
3.7. Recolección de datos	39
3.8. Procesamiento de la información.....	39
3.9. Recursos y cronograma	
3.9.1. Recursos económicos	40
3.9.2. Cronograma de actividades	40
3.10. Aspectos éticos y legales	40

CAPÍTULO 4

4. Análisis y discusión de resultados	
4.1. Análisis de resultados	
4.1.1. Descripción de las características generales de la población estudiada	43
4.1.2. Descripción de las bacterias causantes de neumonía adquirida de la comunidad en los pacientes con infección por VIH	46
4.1.3. Registro de la bacteria aislada con más frecuencia como causante de neumonía	47
4.1.4. Descripción de los patrones de susceptibilidad antibiótica	48
4.1.5. Descripción de la distribución de la frecuencia de las bacterias con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.....	49

4.2. Discusión	55
----------------------	----

CAPÍTULO 5

5. Conclusiones y recomendaciones	64
---	----

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
----------------------------------	----

ANEXOS

Anexo 1. Ficha técnica de recolección de datos	76
--	----

Anexo 2. Esquema de tabulación de datos	77
---	----

Anexo 3. Cronograma de actividades.....	78
---	----

ÍNDICE DE CUADROS O TABLAS

Tabla 1. Infecciones oportunistas en VIH (+) según el grado de inmunodeficiencia	18
Tabla 2. Causas bacterianas de la neumonía adquirida en la comunidad en personas infectadas por el VIH	18
Tabla 3. Operacionalización de las variables	36
Tabla 4. Recursos económicos utilizados en el estudio	40
Tabla 5. Características de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad e infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 en el Hospital Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de enero a diciembre del año 2017.....	45
Tabla 6. Descripción del uso de terapia antirretroviral y tipos de esquemas utilizados.....	46

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Obtención de la muestra de estudio.....	35
Gráfico 2. Descripción de microorganismos aislados mediante cultivo de esputo y secreción bronquial de pacientes con NAC e infección por el VIH1 en el Hospital Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de enero a diciembre del año 2017.....	47
Gráfico 3. Patrón de susceptibilidad antibiótica de <i>Staphylococcus aureus</i>	48
Gráfico 4. Distribución de <i>Pseudomona aeruginosa</i> (pae) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+	49
Gráfico 5. Distribución de <i>Stenotrophomona maltophilia</i> (pma) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+	50
Gráfico 6. Distribución de <i>Klebsiella pneumoniae</i> (kpn) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+	51
Gráfico 7. Distribución de <i>Streptococcus pneumoniae</i> (spn) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.....	52
Gráfico 8. Distribución de <i>Staphylococcus aureus</i> (sau) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.....	53
Gráfico 9. Distribución de <i>Moraxella catarrhalis</i> (bca) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.....	54
Gráfico 10. Distribución de <i>Burkholderia cepacia</i> (pce) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.....	55

RESUMEN

Problema: La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se describe como una complicación en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) afectando hasta un 70% de los mismos en países de ingresos bajos y medianos. **Objetivo:** Describir a las bacterias causantes de neumonía, registrar la bacteria más frecuente, describir sus patrones de susceptibilidad antibiótica y describir la distribución de las bacterias con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+ en pacientes con VIH ingresados en el Hospital Dr. José Rodríguez Maridueña en el año 2017. **Métodos:** Se realizó un estudio no experimental, retrospectivo, transversal y un enfoque cuantitativo en 99 pacientes que cursaron con NAC y VIH en donde se describió el resultado de cultivo de secreción bronquial. Se utilizó como instrumento una ficha de recolección de datos y el análisis estadístico fue de tipo descriptivo utilizando Microsoft Excel. **Resultados:** Las bacterias aisladas fueron: *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *B. cepacia*, *S. maltophilia* y *K. pneumoniae*; de las cuales la más frecuente fue *S. aureus*, siendo aquella la única con patrón de resistencia a meticilina y vancomicina. Las 5 primeras fueron más frecuentes en pacientes con linfocitos T CD4+ entre 200 y 499 células/mm³. *S. maltophilia*, solo presentó 1 caso en un paciente que tenía más de 500 células/mm³, *K. pneumoniae* fue más frecuente entre 0 y 99 células/mm³. **Conclusión:** Se rechazó la hipótesis de estudio planteada, al analizar la distribución de la frecuencia de las bacterias por niveles de linfocitos T CD4+, se concluye que en los niveles de linfocitos T CD4+ entre de 200 a 499 células/mm³ ocurre la mayor frecuencia de NAC.

Palabras clave: neumonía adquirida de la comunidad, VIH, bacteria, cultivo, linfocitos T CD4+.

ABSTRACT

Problem: Community-acquired pneumonia (CAP) is described as a complication in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) affecting up to 70% of them in low and middle income countries. **Objective:** To describe the bacteria that cause pneumonia, record the most frequent bacteria, describe the patterns of antibiotic susceptibility and describe the distribution of the bacteria with respect to CD4 + T lymphocyte levels in HIV patients admitted to the Hospital Dr José Rodríguez Maridueña in 2017. **Methods:** A non-experimental, retrospective, cross-sectional and quantitative study was conducted on 99 patients who underwent NAC and HIV, where the result of bronchial secretion culture was described. A data collection card was used as an instrument and the statistical analysis was descriptive using Microsoft Excel. **Results:** The isolated bacteria were: *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *B. cepacia*, *S. maltophilia* and *K. pneumoniae*; The most frequent aura was *S. aureus*, the only one with a pattern of resistance to methicillin and vancomycin. The first 5 cells with CD4 + T lymphocytes between 200 and 499 cells / mm³. *S. maltophilia*, only presented 1 case in a patient that had more than 500 cells / mm³, *K. pneumoniae* was more frequent between 0 and 99 cells / mm³. **Conclusion:** The proposed study hypothesis was rejected, the frequency distribution of the bacteria was analyzed by levels of CD4 + T lymphocytes, it was concluded that in the levels of CD4 + T lymphocytes between 200 to 499 cells / mm³ the highest frequency occurs of NAC.

Key words: pneumonia acquired from the community, HIV, bacteria, culture, CD4 + T lymphocytes.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se describe como una complicación en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la pérdida progresiva de linfocitos T CD4 + y los cambios en el estado inmunológico en personas infectadas por VIH que no han recibido tratamiento, constituyen los principales factores de riesgo para desarrollar enfermedades infecciosas como la neumonía, que a menudo requieren ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI).

Múltiples estudios revelan que la incidencia de neumonías asociadas al VIH ha disminuido, y la neumonía bacteriana ha reemplazado a la causada por *Pneumocystis jiroveci* como la neumonía asociada con el VIH más frecuente en los Estados Unidos. La problemática del presente estudio involucra 3 ejes, la neumonía adquirida en la comunidad junto con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana y la resistencia antibiótica de las bacterias causantes de neumonía.

Tanto la NAC y el VIH representan un importante problema de salud pública. La primera, en el año 2011 ocupó el primer lugar como causa de morbilidad general y en el año 2014 formó parte de las 10 principales causas de muerte en el Ecuador de acuerdo al reporte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con una incidencia de 22,8 por cada 10.000 habitantes (24). Con respecto al VIH, de acuerdo con el reporte de la ONUSIDA (Organización de las Naciones Unidas Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), existen 33.000 personas tanto adultos como niños que viven con VIH en Ecuador. Al día se detectan 13 casos nuevos de VIH.

En la actualidad no existen reportes o estudios en donde se indique la prevalencia y/o incidencia de neumonía adquirida en la comunidad y la tipificación de las bacterias causantes de la misma en el grupo de pacientes con VIH en el Ecuador, sigue siendo desconocida. Esto constituye un problema a nivel nacional puesto que ya está establecido en la evidencia científica que hasta un 70% del total de pacientes con VIH desarrollan complicaciones respiratorias durante el curso de su enfermedad, principalmente en países de ingresos bajos y medianos, adicional a ello las infecciones oportunistas (IO) siguen siendo el

principal motor de las infecciones asociadas al VIH y causa de morbilidad y mortalidad y que las infecciones del tracto respiratorio inferior son 25 veces más frecuentes en esta población que en la comunidad general.

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, el propósito del presente trabajo de investigación es identificar las bacterias causantes de neumonía adquirida en la comunidad en el grupo de pacientes con VIH que hayan sido ingresados en el hospital de infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña”, adicional a ello se describirán las bacterias más frecuentes, su patrón de susceptibilidad antibiótica y la distribución de las bacterias de acuerdo a los niveles de linfocitos T CD4+.

Capítulo 1

1.1. Antecedentes Científicos

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se describe como una complicación en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), incluso en la era de la terapia antirretroviral (TARV). Si bien la administración de TARV no constituye una cura para el VIH, el control viral resultante y las mejoras en la salud han permitido la longevidad de las personas infectadas por el VIH y también ha cambiado drásticamente la epidemiología de las infecciones pulmonares en pacientes infectados por VIH. Sin embargo, en la actualidad, no todos los pacientes reciben su medicación y de la población que sí la recibe, no todos muestran una correcta adherencia al mismo, adicional a ello, la cantidad de pacientes que desconocen portar VIH sigue siendo alta (1).

La pérdida progresiva de linfocitos T CD4 + y los cambios en el estado inmunológico en personas infectadas por VIH que no han recibido tratamiento, constituyen los principales factores de riesgo para desarrollar enfermedades infecciosas como la neumonía, que a menudo requieren ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI) (2). Las enfermedades pulmonares infecciosas son históricamente una comorbilidad importante en la infección por VIH. Aunque las tasas de neumonías oportunistas han disminuido notablemente entre las personas infectadas por VIH con TARV, la tasa de neumonía bacteriana no ha disminuido proporcionalmente (3,4).

Varios estudios han examinado la etiología microbiana y los factores pronósticos de la NAC en pacientes infectados por VIH y han concluido que las personas infectadas por el VIH tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar neumonía bacteriana que las personas VIH seronegativas (3,5). Los adultos infectados por el VIH siguen teniendo un mayor riesgo de NAC en comparación con los individuos no infectados, con una mortalidad global estimada en 5-12% (6,7). Sin embargo, a pesar de la alta tasa de neumonía bacteriana en pacientes infectados por VIH, las tasas de mortalidad no son más altas que en los pacientes sin infección por VIH (3,8,9).

Múltiples estudios revelan que la incidencia de neumonías asociadas al VIH ha disminuido, y la neumonía bacteriana ha reemplazado a la causada por *Pneumocystis jiroveci* como la neumonía asociada con el VIH más frecuente en los Estados Unidos (10,11). Un estudio publicado por Lames et al en la revista *Infection* en el año 2017 concluyó que los recuentos más altos de linfocitos T CD4+ y las cargas virales indetectables fueron factores de protección para la NAC al igual que las vacunas antineumocócicas y de influenza (1). Las guías actuales recomiendan la vacuna antineumocócica polivalente de 23 valencias para personas infectadas por el VIH, especialmente en personas con recuentos de linfocitos T CD4 + superiores a 200 células/ μ l, en quienes es más probable el desarrollo de anticuerpos protectores (12).

Un menor recuento de células T CD4 +, el uso de drogas por vía endovenosa y el tabaquismo se han asociado con aumento del riesgo (13,14). La prevalencia del tabaquismo entre las personas infectadas por el VIH es alta, y muchos fuman más de 1 paquete por día. El hábito de fumar parece atenuar las respuestas inmunológicas y virológicas al TARV (15). Sin embargo, la neumonía bacteriana y la tuberculosis pueden ocurrir en una etapa temprana de la infección por VIH, cuando el recuento de CD4 es > 500 células / mm^3 y antes de que ocurran infecciones oportunistas que definan el SIDA o neoplasias, aunque tienen mayor frecuencia a medida que disminuye la función inmune (16).

S. pneumoniae es el agente etiológico bacteriano identificado con más frecuencia en las neumonías bacterianas asociadas al VIH y la incidencia de bacteriemia aumenta en las personas infectadas por el VIH (13,14,17). Antes de 1996, se estimaba que la incidencia de neumonías por neumococo en pacientes infectados por VIH era 150 veces mayor que en la población general. La incidencia ha disminuido significativamente desde aquella época, pero el riesgo sigue siendo elevado a 60 veces más que la población general de la misma edad (17,18).

Los episodios recurrentes, que se deben a nuevas infecciones en lugar de recidivas, también son seis veces más frecuentes en estos pacientes. Una neumonía causada por un neumococo sigue siendo grave en términos de morbilidad y mortalidad en esta población, lo que probablemente explica el hecho de que estos sujetos suelen padecer comorbilidades asociadas graves.

Un estudio prospectivo realizado por Figueiredo *et al.* para determinar la etiología de las infecciones pulmonares adquiridas en la comunidad en 143 adultos hospitalizados con VIH, se encontró que el hongo *Pneumocystis jirovecii* fue el agente principal, detectado en 36% de los casos, seguido por *Mycobacterium tuberculosis* en 20% casos (19). *Streptococcus pneumoniae* y *Rhinovirus* se diagnosticaron en 15% de los casos y la influenza en 5% casos. Entre las bacterias atípicas, *Mycoplasma pneumoniae* fue responsable de 7% y *Chlamydia pneumoniae* en 2% casos. Las infecciones mixtas ocurrieron en el 34%. *S. pneumoniae* se asoció con puntuaciones de gravedad más altas y no se asoció con el estado de la vacuna (19).

Los diversos trabajos de investigación realizados en el Ecuador relacionados con el tema, incluyen el realizado por Yuri (20) en donde se estudia la relación clínico, broncoscópica y patológica de pacientes con enfermedad pulmonar e infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1, de acuerdo al conteo de linfocitos T CD4+ y al uso o no de tratamiento antirretroviral en el Hospital Enrique Garcés. Llegó a la conclusión de que existe una alta frecuencia de alteraciones pulmonares en los pacientes con VIH, siendo la tuberculosis la más prevalente, y los factores que mostraron asociación y riesgo de alteraciones broncoscópicas fueron el pertenecer al sexo masculino, nivel de instrucción ninguno o primaria y uso no adherente o ningún uso de TARV previa.

Otro estudio realizado por Delgado y Tahbub en el Hospital Militar H. D. II "Libertad" de la ciudad de Guayaquil, en donde buscaban determinar la incidencia de neumonía adquirida de la comunidad. Sus resultados indicaron que la tasa de incidencia de NAC fue de 4.42 por cada 100 pacientes registrados y que el agente etiológico causal más frecuente fue el *Streptococcus pneumoniae*, su estudio sin embargo no diferenció a la población seropositiva para VIH (21).

Al hablar de la resistencia bacteriana, los estudios epidemiológicos han demostrado una relación directa entre el alto consumo de antibióticos y la aparición y diseminación de cepas de bacterias resistentes. En las bacterias, los genes se pueden heredar de ejemplares de la misma familia o se pueden adquirir de elementos genéticos móviles como los plásmidos, que puede permitir que la resistencia a los antibióticos se transfiera entre diferentes especies de bacterias. La resistencia también puede ocurrir espontáneamente a través de la mutación.

Los antibióticos recetados incorrectamente también contribuyen a la promoción de bacterias resistentes (22).

Adicional a ello, la evidencia ha demostrado que la indicación del tratamiento, la elección del agente o la duración de la terapia con antibióticos es incorrecta en el 30% a 50% de los casos. Otro factor que se suma al problema de la resistencia bacteriana es el estancamiento en el desarrollo de nuevos antibióticos por parte de la industria farmacéutica, una estrategia que había sido eficaz para combatir bacterias resistentes en el pasado, debido a obstáculos económicos y regulatorios (23).

1.2. Planteamiento del Problema

La problemática del presente estudio involucra 3 ejes, la neumonía adquirida en la comunidad junto con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana y la resistencia antibiótica de las bacterias causantes de neumonía. Tanto la NAC y el VIH representan un importante problema de salud pública. La primera, en el año 2011 ocupó el primer lugar como causa de morbilidad general y en el año 2014 bajó al quinto lugar, pero se mantiene dentro de las 10 principales causas de muerte en el Ecuador de acuerdo al reporte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con una incidencia de 22,8 por cada 10.000 habitantes (24). Con respecto al VIH, de acuerdo con el reporte de la ONUSIDA (Organización de las Naciones Unidas Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), existen 36.7 millones de personas que viven con VIH en el mundo (12).

Han ocurrido 1 millón de muertes relacionadas con el SIDA (12). Los datos reportados en Latinoamérica indican que existen 1.8 millones de personas que viven con VIH entre adultos y niños, la situación en Ecuador es similar, existen 33.000 personas tanto adultos como niños que viven con VIH. Al día se detectan 13 casos nuevos de VIH. Menos de 1.000 personas han muerto por SIDA en el año 2016, 17.000 personas recibían tratamiento antirretroviral hasta el año 2016 y solo 6.200 han conseguido tener valores suprimidos de carga viral (12). La tasa de letalidad calculada hasta el año 2013, fue de 13.66 muertes por cada 100 egresos, siendo más frecuente la muerte por cualquier causa relacionada al VIH en el sexo masculino (25).

La neumonía es una de las principales causas de hospitalización entre adultos y niños en los Estados Unidos, ya que representó más de 800,000 hospitalizaciones y más de 400,000 visitas al departamento de emergencias en el año 2014. Es una de las afecciones más caras tratadas en hospitales de Norteamérica (26). Con costos totales de \$ 9.5 mil millones en el año 2013 (26). De acuerdo al último reporte del año 2018 del Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SIVE) del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, existieron 147.277 casos de neumonía reportados a nivel nacional incluyendo todas las edades; al hablar de pacientes mayores de 18 años de edad, existieron 65.474 casos.

De este número, 20.601 ocurrieron en la provincia del Guayas, siendo la segunda provincia con más casos de neumonía antecedida por Pichincha (27). Los casos reportados en el año 2019 en la provincia del Guayas alcanzan los 1.543 durante el primer mes del año, manteniendo el segundo lugar en comparación con el año anterior.

Sin embargo, reportes o estudios en donde se indique la prevalencia y/o incidencia de neumonía adquirida en la comunidad y la tipificación de las bacterias causantes de la misma en el grupo de pacientes con VIH en el Ecuador, sigue siendo desconocida. Esto constituye un problema a nivel nacional puesto que ya está establecido en la evidencia científica que hasta un 70% del total de pacientes con VIH desarrollan complicaciones respiratorias durante el curso de su enfermedad, principalmente en países de ingresos bajos y medianos (25,28), adicional a ello las infecciones oportunistas (IO) siguen siendo el principal motor de las infecciones asociadas al VIH y causa de morbilidad y mortalidad (29) y que las infecciones del tracto respiratorio inferior son 25 veces más frecuentes en esta población que en la comunidad general.

Los únicos datos que se tienen son los reportes de un meta análisis publicado en el 2015, en donde se estudiaron a un total de 491.608 participantes de diversas regiones del mundo, incluyendo 16.896 casos de América Latina, sus resultados indicaron que la incidencia de neumonía bacteriana en VIH es del 6,1% (30) siendo antecedida por la tuberculosis pulmonar con 9.4% (29). La evidencia

científica ha demostrado que el riesgo de desarrollar IO específicas depende del recuento de CD4, que hasta ahora se ha considerado el mejor predictor a corto plazo de IO sobre todo cuando sus valores son < 200 células / mm^3 (13,14).

Un estudio prospectivo que analizó más de 18,000 pacientes con VIH en 34 países durante el período de 2006 a 2011 informó una incidencia de neumonía de 53 casos / 1000 personas-años (6). De forma similar, en un estudio italiano, Mussini *et al.* informaron una incidencia de NAC bacteriana de 56 casos / 1000 personas-años (31). Un estudio que analizó la epidemiología de IO relacionadas a SIDA en un hospital de tercer nivel en la India reveló que los pacientes con recuentos de CD4 < 50 células / mm^3 tenían más probabilidades de tener IO (al menos 3 IO) y que entre los pacientes con afectación del sistema respiratorio, las bacterias se aislaron del esputo en el 11,9% de los pacientes (15,17).

Otro estudio propone que la NAC bacteriana, la infección por *Pneumocystis* y la tuberculosis (TB) son las infecciones pulmonares más frecuentes en pacientes infectados por VIH (17). Un reporte de un estudio retrospectivo realizado por la escuela de Medicina de la Universidad de Yale en muestras de esputo, demostró que la *Pseudomona aeruginosa* fue el microorganismo más frecuente (28,5%), seguido de *Streptococcus* grupo D (enterococo), (17,6 %); *Streptococcus pneumoniae* ocupa el tercer lugar con 13,3% (8).

La aparición de neumonía bacteriana puede tener consecuencias a corto y largo plazo en la población de pacientes con VIH, como la depleción transitoria del recuento de linfocitos T CD4. Un estudio de 30 pacientes sin TARV infectados por el VIH y con neumonía neumocócica, encontró que el recuento medio de CD4 de 112 células / mm^3 en el día de ingreso aumentó a 270 células / mm^3 en un mes de seguimiento sin el uso de terapia antirretroviral (16). La aparición de neumonía bacteriana se asocia con una disminución permanente de la función pulmonar (32) y un aumento de dos a cinco veces mayor en la mortalidad a largo plazo en comparación con los controles emparejados con CD4 (33).

Desde 1986 se publicó que el costo médico de un paciente en etapa SIDA sería tan alto como de \$147.000, en estudios sucesivos se fue reduciendo el valor, el cual puede ser de $\$46.505 \pm \$38\ 720$ que representó la presencia de una IO (10,34). Un estudio francés que analizó los costos asociados con la

hospitalización en pacientes VIH con por lo menos una IO, reveló que el costo era de € 9059 por la noche con infecciones oportunistas (35). Un estudio realizado en Ghana (36), indicó que los costos por paciente alcanzaron su punto máximo durante los primeros 6 meses después del inicio del tratamiento con TARV a \$112.6, y posteriormente disminuyeron en aproximadamente 70% después de 4 años de tratamiento. La disminución fue impulsada en gran medida por una disminución en los medicamentos para infecciones oportunistas u otras comorbilidades (35).

La rápida propagación de la resistencia antimicrobiana entre los organismos infecciosos es un problema de salud pública mundial, es uno de los mayores desafíos de salud pública del presente tiempo (37). Cada año en los EE. UU., al menos 2 millones de personas contraen una infección resistente a los antibióticos, y al menos 23,000 personas mueren. Combatir esta amenaza es una prioridad de salud pública que requiere un enfoque global de colaboración en todos los sectores. El mal uso de antibióticos proporciona una presión selectiva que favorece la aparición de cepas resistentes en bacterias patógenas, actualmente el aislamiento de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y a otros antibióticos se ha convertido en una emergencia mundial (38). Además, la propagación de *S. aureus* resistente a la metilicina (MRSA) en entornos clínicos y comunitarios se convirtió en una amenaza real para la salud pública (38,39). *M. catarrhalis* también puede proteger a otros patógenos respiratorios de la acción de la penicilina o la ampicilina al producir β -lactamasas (38).

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

- Describir a las bacterias causantes de neumonía en pacientes con VIH ingresados en el Hospital Dr. José Rodríguez Maridueña en el año 2017.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Registrar la bacteria aislada con más frecuencia como causante de neumonía en pacientes con VIH ingresados en el Hospital Dr. José Rodríguez Maridueña en el año 2017.
- Describir los patrones de susceptibilidad antibiótica en las

bacterias aisladas.

- Describir la distribución de la frecuencia de las bacterias con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.

1.4. Hipótesis

Las bacterias aisladas como causantes de neumonía en pacientes con VIH ingresados en el hospital de Infectología “Dr. José Rodríguez Maridueña” en el año 2017 más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

1.5. Justificación

El presente trabajo se encuentra dentro del conjunto de prioridades de investigación en salud 2013 – 2017. Se encuentra dentro del área de investigación número 2 que describe VIH/Tuberculosis, en la subcategoría de VIH/SIDA correspondiente a infecciones oportunistas e infecciones de transmisión sexual. Las publicaciones más recientes relacionadas con la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en pacientes adultos infectados por VIH, evidencian que a pesar del uso de TARV, la presencia de microorganismos bacterianos sigue estando presente, y los pacientes infectados con VIH tienen un riesgo diez veces mayor de desarrollar neumonía bacteriana que los pacientes no infectados.

En el año 2015, el Hospital de Infectología Dr. José Rodríguez Maridueña atendió 90.055 pacientes en general entre consulta externa, emergencia y hospitalización, atendiendo en promedio mensual a 7.505 pacientes, equivalente a atenciones en consulta externa 3.782, emergencia 3.592 y 131 pacientes en hospitalización, con un promedio diario de 185, 119 y 7 pacientes respectivamente. De acuerdo al movimiento hospitalario en el año 2017, fueron hospitalizados 970 pacientes por cualquier causa relacionada al VIH, de los cuales 143 tuvieron el diagnóstico de neumonía adquirida de la comunidad a su egreso hospitalario.

Por lo tanto, al ser un centro de atención médica de referencia en la ciudad con respecto a enfermedades infectocontagiosas, la descripción de los microorganismos aislados en el cultivo de secreción bronquial de los

pacientes atendidos en hospitalización, su patrón de sensibilidad antibiótica y la asociación con su principal factor de riesgo: los niveles de linfocitos T CD4+, permitirá conocer el comportamiento de las neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad guayaquileña. A la vez, esta información dará una orientación basada en evidencia sobre las posibles bacterias que infectan el parénquima pulmonar del paciente con VIH; además, el médico de atención primaria sabrá de antemano qué terapia antimicrobiana empírica instaurar, y qué medidas protectoras (TARV y vacunas) recomendar al paciente.

Capítulo 2

2. Marco Teórico

2.1. Historia

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se originó en Kinshasa, en la República Democrática del Congo, alrededor de 1920, cuando el VIH cruzó especies de chimpancés a humanos. Hasta la década de 1980, no se sabía cuántas personas se infectaron con VIH o desarrollaron SIDA. Se desconocía el VIH, su forma de transmisión y la clínica de la misma. La verdadera epidemia se estima que empezó a mediados y finales de los años setenta. Para 1980, el VIH ya se había extendido a cinco continentes afectando 100,000 y 300,000 personas (12).

Fue a través de las infecciones oportunistas reportadas en la década de los 80 que los investigadores empezaron a darse cuenta de que existía una disfunción inmune que volvía vulnerable a personas de ciertos grupos de riesgo (trabajadores sexuales, usuarios de drogas intravenosas, etc) a presentar infecciones severas. Un artículo publicado por la *New England Journal of Medicine* en 1981, reveló once casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* adquirida en la comunidad que ocurrieron entre 1979 y 1981 y provocaron una evaluación clínica e inmunológica de los pacientes (40).

Sus comportamientos de riesgo incluían uso de drogas intravenosas y la homosexualidad. Las pruebas inmunológicas revelaron que los recuentos de linfocitos absolutos, los recuentos de células T y la proliferación de linfocitos estaban deprimidos, y que la inmunidad humoral estaba intacta. Ocho pacientes murieron. En los tres restantes, no se estableció el diagnóstico de una enfermedad inmunosupresora, a pesar de la persistencia de defectos inmunes. (40).

En el mismo año, la revista *The Lancet* publicaba el caso de ocho hombres jóvenes homosexuales en Nueva York con sarcoma de Kaposi que tenía un comportamiento diferente al que se conocía hasta ese tiempo en América del Norte y Europa, en donde afectó a los hombres más jóvenes (cuarta década en lugar de séptima década); las lesiones cutáneas fueron generalizadas, y la enfermedad fue más agresiva (supervivencia de menos de 20 meses en lugar de 8-13 años). Los ocho habían tenido una variedad de enfermedades de transmisión

sexual. Todos los pacientes tenían anticuerpos contra citomegalovirus y el antígeno de superficie de la hepatitis B positivos (41).

La identificación de un retrovirus citopático en 1983 y el desarrollo de una prueba serológica de diagnóstico para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1985 constituyen la base histórica del descubrimiento del VIH como agente etiológico de esta enfermedad inmunosupresora que hasta el día de hoy cobra miles de vidas.

2.2. Definición

2.2.1. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana

La Organización Mundial de la Salud definió la infección por VIH de la siguiente manera:

Se diagnostica la infección por el VIH basándose en: una prueba de anticuerpos contra el VIH positiva (inmunoensayo enzimático rápido o de laboratorio). Esto suele confirmarse mediante otra prueba de anticuerpos contra el VIH (inmunoensayo enzimático rápido o de laboratorio) que se basa en diferentes antígenos o distintas características operativas y/o una prueba virológica positiva del VIH o de sus componentes (ARN del VIH, ADN del VIH o antígeno p24 del VIH ultrasensible) confirmada mediante otra prueba virológica realizada en una muestra diferente (12).

2.2.2. Neumonía adquirida de la comunidad

La neumonía adquirida en la comunidad es una enfermedad común y potencialmente grave que se encuentra relacionada con una relevante morbilidad y mortalidad, en particular en pacientes adultos mayores y en aquellos con comorbilidades significativas. Se define como una infección aguda que compromete el parénquima pulmonar y se caracteriza por haber sido adquirida fuera del ambiente hospitalario. Para el diagnóstico de caso se requiere complementar los antecedentes con los hallazgos de la exploración física de un paciente con evidencia de un síndrome clínico compatible con un proceso infeccioso como, por ejemplo: fiebre, disnea, tos, producción de esputo y adicional a ello, la evidencia radiológica de un infiltrado pulmonar (30). Las pruebas microbiológicas se reservan para pacientes hospitalizados y para pacientes ambulatorios seleccionados en los que los resultados de las pruebas

cambiarían la conducta terapéutica (5).

2.2.3. Resistencia bacteriana a antibióticos

El término "resistencia" se utiliza para describir la capacidad hereditaria de los microorganismos para crecer a altas concentraciones de un antibiótico, independientemente de la duración del tratamiento, y se cuantifica por la concentración inhibitoria mínima (CIM) del antibiótico particular.

2.2.3. Infección oportunista

Se define como infección oportunista (IO) a infecciones más frecuentes o más graves por la inmunosupresión en personas infectadas por el VIH. En los países de ingresos bajos y medianos, las IO siguen siendo el principal motor de las infecciones asociadas al VIH y causa de morbilidad y mortalidad (42).

2.3. Etiología

Las infecciones oportunistas constituyen la afectación más frecuente de los pacientes con VIH, la literatura actual habla de una declinación en la tendencia de IO, siendo sustituida por patologías no infecciosas. Sin embargo, las muertes por IO siguen superando el millón de casos a nivel mundial. Los agentes etiológicos responsables de las IO en un paciente inmunodeprimido por VIH dependen del nivel de CD4 del paciente y si está en TARV o no (43).

Un estudio realizado en los Estados Unidos evidenció que por cada 50 células de reducción en el recuento de CD4, aumenta el riesgo de desarrollar neumonía. Se encontró tuberculosis pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis* en 41.9% de los pacientes que presentaron tos, y la aparición de *Mycobacterium tuberculosis* se distribuyó casi por igual entre los subgrupos de CD4, mientras que fue más común con cargas virales >4,000 copias/ml en comparación con cargas virales menores.

La neumonía por estreptococos se encontró en pacientes con recuentos de CD4 <50 células / mm³. Las neumonías bacterianas se encontraron en pacientes con cargas virales >4,000 copias/ml (44). La neumonía bacteriana y la tuberculosis pueden ocurrir temprano en el curso de la infección por VIH, cuando

el recuento de CD4 es > 500 células / ml y antes de que ocurran infecciones oportunistas definitorias del SIDA o neoplasias. Sin embargo, ambos ocurren con mayor frecuencia a medida que disminuye la función inmune (42).

Al igual que con la población general, *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es la causa principal de la NAC bacteriana en pacientes infectados por el VIH. El neumococo se diagnostica en aproximadamente 30% a 40% de los casos de NAC en pacientes infectados por VIH con una etiología definida (45,46). En un estudio publicado recientemente sobre infección del tracto respiratorio inferior (ITRI) en una cohorte de 2,669 adultos infectados con VIH en tratamiento antirretroviral, Lamas *et al.* informaron una incidencia de ITRI de 3,07 casos/100 pacientes-año (1).

La NAC fue diagnosticada en 14% de los casos. Los mismos autores también informaron que los recuentos más altos de CD4 y las cargas virales indetectables fueron factores de protección para la NAC en el análisis multivariado, al igual que las vacunaciones antineumocócicas y de influenza. En sus conclusiones los autores indicaron que, a pesar de la terapia antirretroviral efectiva, la NAC bacteriana sigue siendo frecuente en el VIH (1).

Un artículo publicado por el grupo de estudio de complicaciones pulmonares por infección de VIH, cuyo objetivo fue examinar la incidencia de complicaciones pulmonares durante cinco años en función de la gravedad de la enfermedad por VIH, medida por el recuento de CD4 (47) sus hallazgos revelaron lo siguiente: en sujetos con conteos de CD4 de entrada de 200 a 499 células / microL, la incidencia de infección pulmonar causada por bacterias aumentó en un promedio de 40% por año. En sujetos con recuentos de CD4 <200 células / microL, la bronquitis aguda y la neumonía bacteriana y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se produjeron a altas tasas a pesar de la quimioprofilaxis en más del 80 % después de un año (29,48).

A pesar de los avances en las pruebas microbiológicas, el diagnóstico microbiano solo se logra en aproximadamente el 50% de los casos de NAC. Se sabe que la etiología bacteriana de la neumonía es similar en las personas infectadas por el VIH en TARV y en pacientes no infectados (17,45,49). En un estudio observacional prospectivo de 331 casos consecutivos de adultos con NAC en pacientes infectados por VIH en España, Cillóniz *et al.* (4) describieron la

etiología microbiana en esta población. Según los resultados publicados los microorganismos detectados con mayor frecuencia en la población de estudio fueron: *S. pneumoniae* (45%), *P. jirovecii* (13%), etiología mixta (15%), virus respiratorios (10%), *Haemophilus influenzae* (9%) y *Staphylococcus aureus* (8%) (5).

De estos, *S. pneumoniae* fue el microorganismo observado con mayor frecuencia en el grupo con un recuento de células CD4 + de ≥ 200 células / mm³, mientras que *P. jirovecii* fue el microorganismo que se presentó con mayor frecuencia en el grupo con un recuento de células CD4 + de < 200 células / mm³ y en pacientes con carga de ARN del virus ≥ 200 copias/ml. En este estudio, la infección por VIH había sido diagnosticada antes del ingreso hospitalario en el 83% de los pacientes y el 51% de los pacientes recibía tratamiento antirretroviral; el 17% restante de los pacientes fueron diagnosticados con infección por VIH durante el episodio de neumonía (5).

En un estudio realizado Brasil en 224 pacientes, quienes la mayoría nunca había usado, había abandonado o informado el uso irregular de TARV, con un 73% de los pacientes con < 200 células CD4 / mm³, la etiología microbiana de NAC fue identificada en el 64% de los casos y los microorganismos aislados fueron (19): *P. jirovecii* fue el agente principal, detectado en el 36% de los casos, seguido de *Mycobacterium tuberculosis* (20%), *S pneumoniae* y *Rhinovirus* (15% cada uno), virus de la influenza (10 %), *Mycoplasma pneumoniae* (3%) y *Chlamydophila pneumoniae* (1%). También se informaron infecciones mixtas, diagnosticadas en el 34% de los casos.

Los datos de un estudio realizado en Sudáfrica en el año 2017, mostraron que la infección por VIH subyacente es la condición de riesgo más importante para la hospitalización por ITRI con una prevalencia superior al 90% en adultos con edades comprendidas entre 25 y 44 años. También se ha informado que entre el 18% y el 40% de los pacientes con NAC bacteriana pueden dar positivo en la prueba de tuberculosis, con más del 50% de los casos (36,50). La etiología microbiana en pacientes infectados por VIH con NAC puede diferir de las personas no infectadas por VIH, siendo el neumococo y la tuberculosis patógenos más frecuentes en pacientes infectados por VIH (50).

La NAC neumocócica en pacientes infectados por VIH frecuentemente se

presenta con bacteriemia y neumonía invasiva (14,51,52). En un estudio español sobre la etiología microbiana de la NAC en pacientes infectados por VIH, el 15% de la población de estudio presentó bacteriemia, y el neumococo fue el principal patógeno involucrado (53). La principal bacteria gramnegativa involucrada en la neumonía en pacientes infectados por el VIH es *Haemophilus influenzae*, reportada en menos del 7% de los casos de NAC en pacientes infectados por VIH (1,53).

La neumonía causada por *Legionella pneumophila*, rara vez se describe en pacientes infectados por VIH, sin embargo *L. pneumophila* representa aproximadamente el 20% de todas las neumonías adultas asociadas al VIH, en comparación con el 15% en la población general de acuerdo a los estudios de Head *et al.* (54). Otros patógenos intracelulares que causan NAC en pacientes infectados por VIH incluyen *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Coxiella burnetii* (54,55).

Otro estudio dirigido por Figueiredo *et al.* evidenció que el agente etiológico bacteriano de la NAC en pacientes infectados por VIH fue *M. pneumoniae* como el responsable de 8% y *C. pneumoniae* en 7% de los casos (19). Las investigaciones de Sandkovsky *et al.* han informado que las tasas de infección pulmonar de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* son inversamente proporcionales a los recuentos de células CD4 en pacientes infectados por VIH (56). En resumen, la distribución de patógenos en la NAC bacteriana difiere según el uso de TARV y en general, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. pneumoniae* son los patógenos bacterianos más comunes que causan la NAC en pacientes infectados por VIH de acuerdo a sus resultados (6,56).

A continuación, se describe en la tabla 1 a cada agente etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad en un paciente seropositivo para VIH según el grado de inmunodeficiencia (que se determina por el recuento linfocitos CD4):

Tabla 1. Infecciones oportunistas en VIH (+) según el grado de inmunodeficiencia (5,42)

Niveles de linfocitos CD4	Tipo de Infección
≥ 500	Neumonía bacteriana (40%): <i>S.pneumoniae</i> , <i>Pseudomona Aeruginosa</i> , <i>Haemophilus Influenza</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Rhodococcus Equi</i> . Tuberculosis Pulmonar (4,2%) Micosis endémica Influenza.
200 – 499	Neumonía bacteriana recurrente; neumonía por virus de varicela Zóster.
100 – 200	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (37,5%); Histoplasmosis diseminada
≤ 100	Criptococosis, Micobacterias atípicas, Citomegalovirus (CMV), hongos (<i>Aspergillus</i> , <i>Cándida</i>) y virus Herpes simplex.

Y la siguiente tabla resume los principales patógenos etiológicos bacterianos de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes VIH, descritos por la literatura:

Tabla 2. Causas bacterianas de la neumonía adquirida en la comunidad en personas infectadas por el VIH (17,48).

<p>Más común</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i> • <i>H. influenzae</i> <p>Frecuente</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> <p>Menos común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patógenos atípicos <p>Infecciones poco comunes / inusuales</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Rhodococcus equi</i> • <i>Pseudomona aeruginosa</i>

2.4. Fisiopatología

Durante la primoinfección, el VIH se dirige a las células que expresan el receptor CD4 y los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. Estas células son:

- Las células T CD4 +
- Monocitos y macrófagos (CD68 +), en los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, el cerebro, los pulmones y la médula ósea.
- Células dendríticas en los centros germinales linfoides y en las superficies linfopiteliales (p. Ej., Vagina, amígdala, recto).

En la infección inicial (enfermedad de seroconversión), existe una infección linfo- reticular sistémica masiva por VIH con pérdida de células T CD4 +, la más grave en la mucosa intestinal, que nunca recupera su población linfoide previa a la infección. Los mecanismos de destrucción de células CD4 + son complejos e incluyen:

- Apoptosis de células infectadas y activadas a través de la activación de la caspasa 3.
- Piroptosis de las células espectadoras no infectadas (infección abortiva), a través de la activación de la caspasa 1; este mecanismo puede explicar la gran mayoría de las células T perdidas. Es importante destacar que es altamente inflamatorio, con la secreción de muchas citoquinas que pueden perpetuar un estado inflamatorio crónico (57).

Existen tres rutas patogénicas para que el VIH cause enfermedad en humanos (57,58):

- a) Destrucción progresiva de linfocitos T CD4 + y, por lo tanto, destrucción de la inmunidad mediada por células, con desarrollo de infecciones oportunistas; muchos tumores son impulsados por virus oncogénicos facilitados por la reducción de la vigilancia inmunológica que ocurre en la enfermedad del VIH.
- b) Daño tisular directo por VIH a través de la activación de células mononucleares (59).
- c) Daño tisular indirecto sistémico a través de la disfunción de las células endoteliales y la activación inmune (48).

Con respecto a la fisiopatología de una neumonía adquirida de la comunidad,

los pulmones están constantemente expuestos a partículas y microbios que están presentes en las vías respiratorias superiores y, por microaspiración de los mismos, entran al tracto respiratorio inferior el cual, en la actualidad se ha demostrado que no es estéril sino que en su estado sano contiene su propio microbioma que también se encuentra en el tracto respiratorio superior, como *Prevotella* spp, *Veilonella* spp y *Streptococcus* spp (60). La presencia o no de infección depende de la capacidad de las defensas pulmonares innatas y adquiridas del huésped de mantener dicho microbioma en sus niveles más bajos y su capacidad de erradicar a los patógenos convencionales (60).

Para que se desarrolle una neumonía adquirida en la comunidad (NAC), debe existir un defecto en las defensas del huésped, el microorganismo debe ser virulento o poseer inóculo lo suficiente grande para infectar. La microaspiración es el mecanismo más común a través del cual los componentes de la microbiota y los patógenos alcanzan el pulmón (51). La diseminación hematógena desde un sitio infectado distante, la diseminación directa desde un foco contiguo y la macroaspiración son otros mecanismos por los cuales los patógenos obtienen acceso al pulmón (55).

Diversos microorganismos han desarrollado factores de virulencia como mecanismo para superar las defensas del pulmón y conseguir la infección, entre ellas se tienen como ejemplares: *Chlamydia pneumoniae* que produce un factor ciliostático, *Mycoplasma pneumoniae* que corta los cilios, el virus de la influenza reduce la velocidad del moco traqueal al inicio de la infección y dura hasta 12 semanas después de la misma (46). *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* producen proteasas que pueden dividir la inmunoglobulina A (IgA) secretora (61). También *S. pneumoniae* produce otros factores de virulencia, como su cápsula que inhibe la fagocitosis, la neumolisina, la neuraminidasa y la hialuronidasa. *Mycobacterium* spp, *Nocardia* spp y *Legionella* spp son resistentes a la actividad microbicida de los fagocitos (62).

Factores como una edad avanzada, enfermedades pulmonares crónicas o otros trastornos que dificultan la depuración de las vías respiratorias como EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), fibrosis quística, síndrome de Kartagener; condiciones que aumentan el riesgo de macroaspiración del contenido del estómago y / o microaspiración de las secreciones de las vías

respiratorias superiores (pacientes encamados, inmovilizados por un evento cerebrovascular, disfagia, etc) están involucrados en el riesgo de desarrollo de una NAC (13,14).

También lo son las condiciones de inmunosupresión como diabetes mellitus, infección por VIH, trasplante de células hematopoyéticas o de órganos sólidos, medicamentos inmunosupresores; trastornos metabólicos como desnutrición, uremia, hipoxemia, acidosis; factores ambientales como fumar tabaco, consumo de alcohol, hacinamiento; instrumentación previa del tracto respiratorio como una intubación o broncoscopía; infección viral por Influenza (6,51).

2.5. Clínica

Las características clínicas comunes de la NAC incluyen tos, fiebre, dolor torácico pleurítico, disnea y producción de esputo. La producción de esputo mucopurulento se encuentra más frecuentemente en asociación con la neumonía bacteriana, mientras que la producción de esputo escaso o acuoso es más sugestiva de un patógeno atípico. Si bien existen descripciones clásicas de ciertos tipos de producción de esputo y patógenos particulares como la neumonía por neumococo que produce un esputo de color óxido de acuerdo a lo descrito en la literatura, pero su presencia o no durante la evaluación clínica no debe afectar la toma de una decisión con respecto a la terapéutica planteada para el paciente (58).

Otras características comunes son síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y cambios en el estado mental. Adicional a ello puede presentar dolor torácico y escalofríos. En la exploración física, aproximadamente el 80 % de los pacientes se encuentran con fiebre, pero este hallazgo no es aplicable en ancianos y existe adicionalmente una variación diurna de la temperatura en el cual la temperatura está normal pero no descarta un proceso infeccioso (8). La frecuencia respiratoria incrementada (más de 24 respiraciones por minuto) constituye un signo sensible en pacientes adultos mayores; la taquicardia también es común (8).

En adultos mayores también puede presentarse una disminución del nivel de consciencia o una complicación de su patología de base como signo inicial

de una infección pulmonar (17). Existen escalas que miden la severidad de la neumonía en pacientes con VIH que ya han sido validadas, la más conocida es la PSI o índice de gravedad de la neumonía que evalúa la gravedad y predice la probabilidad de mortalidad, según lo confirma un estudio reciente de California (63).

El auscultar los campos pulmonares, se identifican crepitaciones junto con los signos de consolidación, como la disminución de los sonidos respiratorios o bronquiales, la opacidad a la percusión, el frémito táctil y la egofonía. Estos hallazgos son el resultado de la acumulación de glóbulos blancos, líquidos y proteínas en el espacio alveolar. La hipoxemia puede deberse al deterioro subsiguiente del intercambio de gases alveolares. En la radiografía de tórax, la acumulación de glóbulos blancos y líquido dentro de los alvéolos aparece como opacidades o consolidaciones pulmonares (63).

La presentación clínica de la NAC varía ampliamente, desde una neumonía leve caracterizada por fiebre, tos y dificultad respiratoria hasta una neumonía grave caracterizada por sepsis y dificultad respiratoria. La gravedad de los síntomas está directamente relacionada con la intensidad de la respuesta inmune local y sistémica en cada paciente (63). Debido a que la NAC es una de las principales causas de sepsis, la presentación inicial puede estar caracterizada por hipotensión, alteración del estado mental y otros signos de disfunción orgánica como disfunción renal, disfunción hepática y / o trombocitopenia que deben ser corroborados por estudios de laboratorio e imágenes que se describen en el siguiente apartado.

En general, la presentación clínica de la NAC bacteriana en pacientes infectados por el VIH es similar a la que ocurre en los casos que no están infectados por el VIH (64). Los pacientes suelen presentar las características típicas de una tos productora de esputo, fiebre, escalofríos, y dolor en el pecho junto con consolidaciones focales en el pulmón. Las diferencias clínicas observadas incluyen el hecho de que más casos son mujeres, que los pacientes son más jóvenes y más propensos a ser usuarios de drogas, y que tienen una frecuencia más alta de síntomas respiratorios. En pacientes jóvenes con neumonía y sin factores de riesgo aparentes, se debe considerar la infección por VIH (1,6,17,58,64).

2.6. Diagnóstico

La infección primaria por el VIH puede identificarse ante la aparición reciente de anticuerpos contra el VIH o al identificar productos virales (ARN del VIH, ADN del VIH y/o antígeno p24 del VIH ultrasensible) acompañados de análisis de anticuerpos contra el VIH negativos o débilmente positivos. Un paciente con síntomas respiratorios y con el antecedente de VIH positivo, las palabras infección oportunista debe estar presente en la mente del médico que lo atiende (53).

Ningún síntoma individual o constelación de síntomas es adecuado para el diagnóstico sin imágenes del tórax por lo tanto, el enfoque inicial para cualquier paciente incluye una buena historia clínica y examen físico; los usuarios de drogas inyectables infectados con el VIH corren un mayor riesgo de desarrollar neumonía bacteriana (28). Se debe solicitar una radiografía de tórax para cualquier paciente con signos vitales anormales definidos como temperatura superior a 37.7°C, frecuencia cardíaca superior a 100 lpm, o frecuencia respiratoria superior a 20 rpm. Las imágenes también deben obtenerse para complementar en el caso de hallazgos en el examen físico de anomalías como crepitantes o disminución de los sonidos respiratorios (55).

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América 2016 recomienda las imágenes con un infiltrado demostrable para confirmar el diagnóstico de neumonía y excluir otras causas de tos y fiebre como la bronquitis aguda (65). Aunque la imagen de rayos X es un pilar del diagnóstico de neumonía, la *British Thoracic Society* recomienda que se considere el cuadro clínico completo al tomar una decisión de tratamiento (66). Una revisión sistemática encontró que entre los pacientes que están lo suficientemente enfermos y cumplen con un diagnóstico clínico de NAC, pero con una radiografía de tórax inicial normal, aproximadamente 1 de cada 10 desarrollará evidencia radiográfica de neumonía dentro de las 72 horas (66). En tales casos, es apropiado tratar al paciente empíricamente por neumonía y repetir la imagen en 24 a 48 horas.

La taquicardia, la leucocitosis con un desplazamiento hacia la izquierda o la leucopenia también son hallazgos que están mediados por la respuesta

inflamatoria sistémica. Los marcadores inflamatorios, como la tasa de sedimentación eritrocítica (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina pueden aumentar, aunque esta última es en gran medida específica de las infecciones bacterianas (50).

Las pruebas de cultivo de sangre y esputo de rutina son costosas y, a menudo, de bajo rendimiento (64). Sin embargo, se deben considerar pruebas diagnósticas más extensas en pacientes con riesgo de infección por patógenos inusuales, que no responden al tratamiento, o cuando es probable que dichos resultados sean necesarios para cambiar el esquema de los antibióticos (26). Es razonable considerar la reacción en cadena de la polimerasa viral respiratoria (PCR) para determinar las causas virales de los síntomas, de modo que se pueda limitar el uso inadecuado de antibióticos. Las pruebas adicionales para *M. tuberculosis* deben considerarse en pacientes con tos persistente, particularmente en el contexto de pérdida de peso, malestar general, sudores nocturnos o hemoptisis (8).

La neumonía se presenta con mayor frecuencia en la radiografía como consolidación lobar o segmentaria, aunque a veces puede ocurrir una consolidación parcheada y ocasionalmente la presentación es como un infiltrado reticulonodular difuso, particularmente en el caso de la infección por *H. influenzae* que puede parecerse a la PCP. La cavitación se puede ver en presencia de infecciones por *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *R. equi* (48,55,67). Algunos estudios han indicado una mayor prevalencia de derrames paraneumónicos complicados con *S. pneumoniae* o *S. aureus* en individuos infectados por VIH (54).

En el examen físico, la piel puede mostrar manifestaciones de trastornos bacterianos, asociados con la actividad pulmonar (57). El examen del fondo de ojo y el disco óptico puede sugerir la presencia de una infección viral, fúngica o micobacteriana. Los ganglios linfáticos pueden agrandarse debido a TB o linfoma (48). En pacientes con VIH, la aparición de infecciones específicas está estrechamente relacionada con el grado de deterioro de las defensas del huésped. La secuencia de infecciones pulmonares que ocurren en individuos infectados con VIH es paralela al agotamiento de linfocitos CD4 (20).

Como resultado, el conteo de CD4 puede proporcionar información sobre el

tipo de enfermedad pulmonar a la que el paciente es susceptible. Las etapas del VIH están definidas por el conteo de CD4. Estos incluyen temprano (CD4 > 500 células / microL), intermedio (CD4 de 200 a 500 células / microL), avanzado (CD4 de 100 a 200 células / microL) y enfermedad de etapa tardía (CD4 <100 células / microL), las patologías de acuerdo a los niveles de CD4 se describieron en el apartado de etiología (18,47).

Con respecto a los estudios de imagen, las radiografías de tórax simples, tomografía computarizada (TC) y (en ocasiones) escaneos de imágenes nucleares, pueden desempeñar un papel en la evaluación diagnóstica de un paciente infectado por VIH con síntomas pulmonares. La radiografía de tórax simple es un estudio de imagen inicial apropiado para un paciente infectado por VIH que presenta síntomas pulmonares o constitucionales inexplicables. Cualquier nueva anomalía, incluyendo opacidades focales o difusas, nódulos con o sin cavitación, derrames pleurales y / o adenopatía intratorácica, debe buscarse para un diagnóstico definitivo. Ciertos patrones radiográficos específicos pueden ayudar en este proceso (48,68).

La radiografía de tórax tiende a correlacionarse con el recuento de CD4; los pacientes con recuentos de CD4 superiores a 200 células / microL suelen tener un patrón típico de neumonía. Las opacidades localizadas en un segmento o lóbulo, particularmente si contienen broncogramas aéreos, sugieren una neumonía bacteriana. La probabilidad es aún mayor cuando se observa en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 > 200 células/ microL. El 60 a 90% de los pacientes infectados por VIH con neumonía bacteriana tendrán opacidades localizadas. Se han descrito opacidades difusas, particularmente en pacientes con neumonía por *Haemophilus influenzae* (17,48)

Las tomografías computadas (TC) de tórax son más sensibles que las radiografías simples de tórax en la detección de enfermedad pulmonar intersticial temprana, linfadenopatía y nódulos. La adenopatía intratorácica es un hallazgo frecuente en pacientes infectados por VIH; la enfermedad micobacteriana típica y atípica, la neumonía bacteriana y el linfoma son los diagnósticos más comunes (18).

Las principales pruebas invasivas que se usan para diagnosticar la enfermedad pulmonar en pacientes infectados por VIH incluyen la

fibrobroncoscopia, la aspiración con aguja transtorácica guiada por tomografía computarizada (CTTA) y la biopsia pulmonar quirúrgica mediante cirugía toracoscópica asistida por video (VATS) o toracotomía abierta (69).

En un estudio que analizó 129 pacientes infectados por VIH con NAC, Perello et al informaron que el 24% de los pacientes presentaron bacteriemia y que los predictores de bacteriemia fueron la detección de antígeno urinario positivo y la ausencia de TARV en el análisis multivariado (70). Albrich y colaboradores publicaron un estudio sobre la densidad de colonización nasofaríngea del neumococo, medidos por PCR cuantitativa, y su relación con el diagnóstico, la gravedad y los resultados de la NAC neumocócica en pacientes infectados por VIH (71), el resultado indicó que un límite de densidad neumocócica de más de 8000 copias/ml para pacientes infectados por VIH con NAC mostró una mayor sensibilidad y especificidad para la neumonía neumocócica diagnosticada (71).

Aunque los principios del diagnóstico de laboratorio de la infección pulmonar en el contexto del VIH / SIDA se basan en estrategias microbiológicas, inmunológicas, radiológicas e histológicas convencionales, la interpretación a menudo es complicada en la enfermedad avanzada con presentación atípica (72). Además, las estrategias de diagnóstico deben ser exhaustivas y considerar la evaluación de otras posibles causas de neumonía además de las causas bacterianas. En el caso del neumococo, solo superado por *M tuberculosis* como la principal causa de neumonía oportunista en pacientes infectados por el VIH en el mundo en desarrollo, la confirmación de la enfermedad invasiva se ha mejorado mediante la adquisición de mejores procedimientos de diagnóstico de laboratorio (71). Los más importantes son:

- Mediante la observación del microorganismo en una muestra de esputo teñida con Gram, o el crecimiento en un cultivo de sangre, esputo, líquido pleural u otras 70 muestras respiratorias. Aunque es muy específico, se sabe que el cultivo es insensible, con rendimientos de diagnóstico citados como <30% para hemocultivo y 57% para cultivo de esputo. El cultivo requiere 24 horas o más para producir resultados. En ausencia de una prueba rápida confiable para la neumonía SP, el tratamiento inicial de la neumonía debe ser empírico, basado en el conocimiento de los patógenos locales, los factores de

riesgo y la comorbilidad del paciente, y la gravedad de la presentación.

- Procedimientos cuantitativos de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para la detección de ADN neumocócico en fluidos biológicos.
- Procedimiento inmunocromatográfico de *S. pneumoniae* de BinaxNOW (Binax Inc, Scarborough, ME, EE. UU.) donde se busca el antígeno polisacárido en la orina con buena sensibilidad y especificidad en pacientes adultos con enfermedad invasiva. Produce un resultado dentro de los 15 minutos de la obtención de una muestra de orina, y por lo tanto puede usarse como una prueba de diagnóstico rápido en pacientes que presentan neumonía.

Una tinción de Gram también permitirá aislar e identificar la presencia de bacterias como *M. catarrhalis* y *H. influenzae*, a pesar de que son diagnósticos dirigidos específicamente a demostrar su presencia en pacientes cuya historia clínica lleva a sospecharlos, sin embargo al ser colonizadores comunes de las vías respiratorias de pacientes con enfermedades crónicas, su cultivo no diferenciará al patógeno del colonizador, aunque su evidencia en cultivo demanda ajustar un tratamiento en base a su perfil de antibiograma (17,31,73).

En casos de NAC grave, el cultivo y consecuente aislamiento de *L. pneumophila* o *M. tuberculosis* se considera un diagnóstico certero, incluso en esputos de mala calidad. El aislamiento mediante cultivo de *Legionella* requiere medios específicos, es poco sensible y lento, pero sigue estando indicado cuando sea posible, la forma estándar se realiza mediante la detección de antígeno en orina la cual tiene mayor sensibilidad para detectar el serogrupo 1 de *L. pneumophila* (56) También resulta de interés para identificar las fuentes ambientales de contagio. El cultivo y aislamiento de *M. pneumoniae* y *Chlamydia* es poco sensible, difícil y lento, por lo que se recomiendan técnicas alternativas. Las neumonías por enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* también se identificarán por cultivo de muestra respiratoria (15).

Las investigaciones para patógenos atípicos como *Mycoplasma*, *Chlamydia* y virus no necesitan realizarse de forma rutinaria. Otras investigaciones

generales que se requieren en pacientes con NAC depende del nivel de gravedad y en qué nivel de atención está siendo evaluado, puesto que, si se encuentra en un entorno ambulatorio, no se requieren investigaciones de forma rutinaria aparte de una radiografía de tórax y monitoreo con oximetría de pulso.

El análisis de gases en sangre arterial debe realizarse en aquellos con una saturación de oxígeno $\leq 90\%$ y en aquellos con enfermedad pulmonar crónica. La glucosa en sangre, la urea y los electrolitos deben obtenerse en todos los pacientes hospitalizados con NAC,, además de un hemograma completo y pruebas de función hepática para el tratamiento de pacientes con NAC (26).

2.7. Tratamiento

Aunque el tratamiento de la NAC en personas infectadas por el VIH está específicamente excluido de las guías de neumonía de EE. UU. Y Europa (70,71,74). el tratamiento debe seguir principios similares a los de pacientes sin infección por VIH. La elección del tratamiento antibiótico empírico diferirá entre las poblaciones dependiendo de la resistencia local a los antibacterianos.

Cuando esté disponible, el tratamiento de la NAC debe guiarse por los patrones de resistencia locales. En pacientes previamente sanos y que pueden manejarse ambulatoriamente, el tratamiento de primera línea recomendado es con un antibiótico macrólido, como la azitromicina, dirigido al patógeno causal más común, *S. pneumoniae*. La doxiciclina es una opción alternativa. Pacientes con comorbilidades como la diabetes; enfermedad crónica del corazón, pulmón, riñón o hígado; alcoholismo; asplenia; sistema inmunológico deteriorado; o el uso reciente de antibióticos en los últimos 3 meses tiene un mayor riesgo de *S. pneumoniae* resistente a los medicamentos.

Como tal, se recomienda una fluoroquinolona respiratoria o betalactámico más un macrólido. Una revisión Cochrane de 2014 no encontró diferencias significativas en la eficacia entre los regímenes de antibióticos, aunque hubo diferencias en los efectos adversos al comparar los antibióticos dentro de una sola clase (75). Los pacientes que requieran hospitalización, pero fuera del área de terapia intensiva, deben tratarse con una fluoroquinolona o macrólido respiratorio combinado con un betalactámico. Los pacientes deben recibir

tratamiento durante un mínimo de 5 días y deben estar clínicamente estables con la resolución de los síntomas antes de interrumpir el tratamiento (48).

Los pacientes con una NAC grave o con manifestaciones extrapulmonares pueden beneficiarse de una mayor duración de la terapia, como de 7 a 10 días, o hasta mejorar parámetros clínicos y de laboratorio (6). En los últimos años, han surgido datos que respaldan el uso de corticosteroides adyuvantes en el tratamiento hospitalario de la NAC ya que ha demostrado que el uso de corticosteroides acelera el tiempo para la resolución de los síntomas y la estabilidad clínica, con efectos adversos poco frecuentes (76) con una disminución significativa de la mortalidad en la neumonía grave, disminución de la necesidad de ventilación mecánica, disminución de la aparición del síndrome de dificultad respiratoria aguda, disminución del tiempo hasta la estabilidad clínica y menor duración de la hospitalización.

Hay una gran cantidad de estudios que evalúan el papel del biomarcador de infección procalcitonina en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con infecciones bacterianas. Un metanálisis de Cochrane 2017 en el entorno de atención primaria concluyó que el uso de procalcitonina para guiar el inicio y la duración del tratamiento con antibióticos produce menores riesgos de mortalidad, menor consumo de antibióticos y menor riesgo de efectos secundarios relacionados con los antibióticos (77).

En el año 2015, las tasas de resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* en Europa varió de <1% a 61% (29). Algunos datos sugieren que la resistencia a los antibióticos en patógenos respiratorios puede ser mayor en individuos infectados por VIH, un hallazgo que puede estar relacionado con el uso de cotrimoxazol para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis*, o con las diferencias en los serotipos que infectan a las personas VIH positivas (29).

De acuerdo a un estudio publicado en el año 2015, se manejaron antibióticos intravenosos apropiados para la NAC, según lo definido por las guías de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, dentro de las 72 horas de la admisión (18). Los cinco agentes antimicrobianos más comúnmente prescritos incluían uno o una combinación de los siguientes grupos antibióticos:

Betalactámicos, dirigidos al tracto respiratorio en un 30.9% (amoxicilina/clavulánico, ampicilina/sulbactam, cefuroxima, cefaclor, cefamandol, cefpodoxima, cefotaxima o ceftriaxona); las quinolonas dirigidas al tracto respiratorio, 27.7% (gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina u ofloxacina); macrólidos, 17,5% (azitromicina, claritromicina o eritromicina); betalactámicos anti-pseudomonales, 12.5% (ticarcilina, piperacilina, cefepima, ceftazidima o imipenem); y agentes de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, 11,4% (vancomicina o linezolid) (8,36)

2.8. Epidemiología

El reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicado en el año 2017, informó que las infecciones del tracto respiratorio inferior son la tercera causa más común de muerte en el mundo, superada solo por la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (44). Además, refiere que 3,2 millones de los 56,4 millones de muertes en todo el mundo en 2017 fueron causadas por infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI), convirtiéndolas en la enfermedad transmisible más mortal y la tercera causa de mortalidad (45).

La NAC bacteriana, la infección por *Pneumocystis* y la tuberculosis (TB) son las infecciones pulmonares más frecuentes en pacientes infectados por VIH (17). La distribución de la prevalencia de estas infecciones respiratorias se asocia con áreas geográficas específicas. Por ejemplo, en las regiones de ingresos bajos y medianos, la tuberculosis sigue siendo la principal infección relacionada con los pacientes infectados por el VIH, mientras que, en las regiones de altos ingresos, la NAC bacteriana es más frecuente en la población infectada por el VIH (10,46).

Un estudio realizado en un hospital universitario de Etiopía, en donde los pacientes reciben TARV cuando el nivel de linfocitos T CD4 está por debajo de 200 células/mm³ de sangre, se encontró que los pacientes infectados por VIH con un recuento de CD4 inferior a 200 células/mm³ tenían una probabilidad 4,9 veces mayor de desarrollar IO en comparación con los pacientes del grupo de referencia con un recuento de CD4 > 350 / mm³. Este hallazgo es concordante con otros estudios de la India que informaron un alto riesgo de desarrollar IO, como tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y meningitis criptocócica en pacientes con recuentos de CD4 <200 células / mm³ (48).

Los pacientes con recuento de CD4 inferior a 200 células/ mm³ tienen 9,4; 27,2; 11,1 y 8,2 veces más probabilidades de desarrollar tuberculosis, candidiasis oral, infecciones fúngicas en la piel y neumonía, respectivamente, en comparación con el recuento de CD4 de la categoría de referencia > 350 / mm³. Este hallazgo sustenta el papel que desempeñan los CD4 en la activación de la respuesta inmune tanto humoral como celular para luchar contra la infección. Por lo tanto, un bajo recuento de CD4 aumenta la susceptibilidad a IO (49,78).

Los pacientes con infección por VIH en estadios III y IV de la Organización Mundial de la Salud tuvieron 9,4 y 22,6 veces más probabilidades de desarrollar IO en comparación con los estadios clínicos I de la contraparte, respectivamente. Este hallazgo está de acuerdo con los estudios de India y Sudáfrica, que describieron que el estadio clínico avanzado de la enfermedad está significativamente asociado con el desarrollo de IO en pacientes en TARV (50,79).

Un estudio sobre neumonía en individuos con y sin infección por VIH informó que su incidencia en pacientes infectados por VIH en la época previa a la instauración de la TARGA fue de 5,06 hospitalizaciones por 100 personas-años, en comparación con 3,46 hospitalizaciones por 100 personas-año en pacientes sin infección. Posteriormente, cuando ya se administraron los fármacos antirretrovirales, la incidencia fue 1,97 hospitalizaciones por 100 personas-año en pacientes infectados por VIH, y 0,59 hospitalizaciones por 100 personas-año en pacientes infectados por VIH con recuento de células CD4 > 500 células/mm³; en pacientes sin infección por VIH, fue 0.63 hospitalizaciones por 100 años-persona (8).

Como se ha mencionado previamente, el uso de terapia antirretroviral está cambiando la epidemiología de la NAC bacteriana en pacientes infectados por VIH. Sin embargo, la infección por VIH sigue siendo un factor de riesgo para la neumonía incluso en personas con altos recuentos de linfocitos T CD4+. Otro estudio epidemiológico de neumonía neumocócica bacteriémica, han evidenciado una incidencia de 2,41 episodios por 100 pacientes-año en pacientes de la era previa al TARV, en comparación con 0,82 episodios por 100 pacientes-año en pacientes con TARV (4,74,80).

En un ensayo clínico aleatorizado realizado en los Estados Unidos (81), se

comparó el riesgo de neumonía bacteriana en pacientes infectados por VIH con terapia intermitente de TARV versus pacientes con infección por VIH suprimida virológicamente y que recibían TARV continua, los autores informaron que los pacientes infectados por VIH con la terapia intermitente tuvo más del doble de probabilidades de desarrollar neumonía bacteriana (2.8 por 100 personas-año para aquellos con menos de 250 células CD4) en comparación con pacientes infectados por VIH suprimidos virológicamente (riesgo de 1.0 por 100 personas-año para aquellos con 500 o más células CD4) (45).

2.9. Prevención

La neumonía es una causa importante de morbilidad y mortalidad en personas infectadas por el VIH y varias intervenciones pueden reducir este riesgo. En particular, el abandono del hábito de fumar y la inmunización contra el neumococo y la gripe ofrecen la oportunidad de modificar el riesgo de neumonía de un paciente. Los factores de riesgo específicos para NAC en pacientes infectados por VIH incluyen tabaquismo activo y pasivo, alcoholismo, edad avanzada (mayores de 65 años), uso de drogas intravenosas, comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica), bajos recuentos de células CD4, viral VIH detectable.

Las poblaciones infectadas por el VIH continúan teniendo altas tasas de exposición al humo del cigarrillo (82). Las tasas de neumonía son más altas en los fumadores que en los no fumadores, y el dejar de fumar puede reducir esto. Una revisión sistemática reciente de la literatura realizada por De *et al.* encontraron que los fumadores actuales tienen un mayor riesgo de neumonía bacteriana en comparación con los no fumadores (razón de riesgo 1.73, intervalo de confianza del 95% 1.44 - 2.06) y que este riesgo se reduce al dejar de fumar (5,12,34). En un estudio prospectivo en Francia, se encontró una relación de riesgo de 0.48 en los exfumadores en comparación con los fumadores actuales con una $p = 0.02$) (51).

Dada la alta incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva en personas infectadas por el VIH y la eficacia de la vacunación antineumocócica en otros grupos en riesgo, ha habido un considerable interés en la inmunización contra el neumococo. Se han desarrollado dos formas de vacunación antineumocócica, la

vacuna polisacárida antineumocócica de 23 valencias (PPV-23) y la PCV. PPV-23 se ha estudiado en un ensayo aleatorizado y 15 estudios observacionales, que son el tema de una revisión sistemática reciente y la mayoría de los estudios observacionales han demostrado que la inmunización con PPV-23 se asocia con una tasa reducida de enfermedad neumocócica (83).

PCV tiene ventajas teóricas en que induce respuestas inmunitarias dependientes de células T y se ha demostrado que es inmunogénica en adultos infectados por VIH en varios estudios. Revisiones sistemáticas elaboradas por Nunes *et al.*, concluyeron que la PCV es efectiva para reducir las tasas de enfermedad neumocócica invasiva y produce respuestas de anticuerpos más efectivas y duraderas en las personas en TARV que en las que no lo son. El uso generalizado de la PCV-7 como parte del programa de inmunización infantil se ha asociado con una reducción del 91% en la enfermedad neumocócica invasiva causada por serotipos de vacunas en adultos infectados con VIH (81).

La mayoría de los casos de infección grave por *H. influenzae* en personas infectadas con VIH que ocurren con inmunosupresión avanzada e involucran cepas no tipificables de este patógeno. En consecuencia, no se recomienda la inmunización de adultos, a diferencia de los niños, con la vacuna conjugada *H. influenzae* tipo B (Hib). Aunque esta situación puede cambiar con el desarrollo de nuevas vacunas basadas en proteínas superficiales conservadas (17).

Capítulo 3

3. Metodología

3.1. Lugar

El estudio se llevará a cabo en el Hospital de Infectología Dr. José Rodríguez Maridueña, un hospital especializado en enfermedades infecciosas, de carácter público, localizado en la ciudad de Guayaquil en las calles Julián Coronel 900 y José Mascote.

3.2. Periodo

Entre enero y diciembre del año 2017.

3.3. Diseño y tipo de estudio

Estudio no experimental, cuantitativo, transversal, retrospectivo, utilizando muestreo a conveniencia en base a la disponibilidad de datos.

3.4. Universo

Todos los pacientes que fueron ingresados en el Hospital de Infectología Dr. José Rodríguez Maridueña, en total se hospitalizaron 970 pacientes con VIH en el año 2017.

3.5. Muestra

Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, en total fueron 99.

3.5.1. Criterios de inclusión

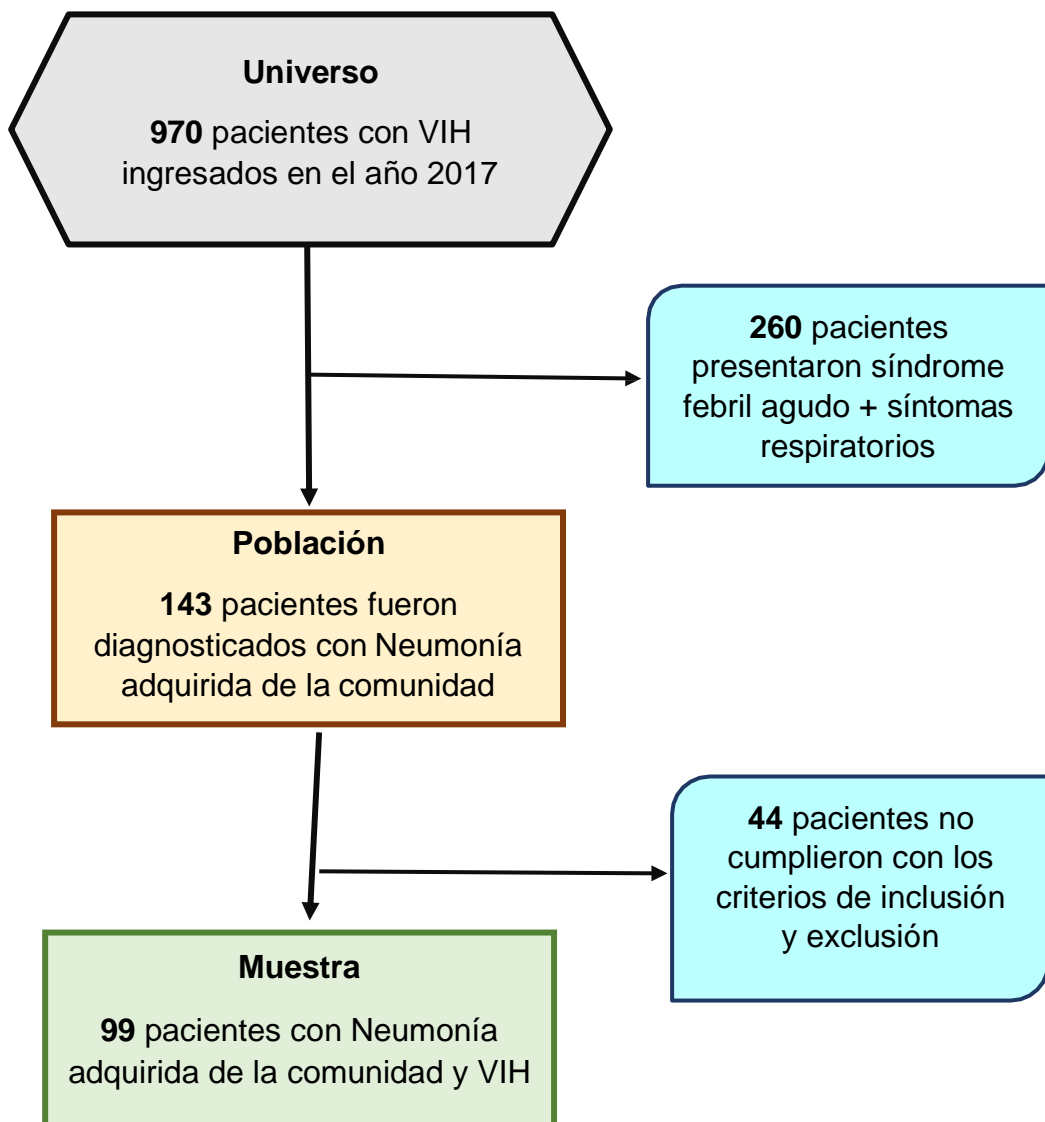
- Pacientes de 18 años o más que hayan sido internados en el Hospital de Infectología Dr. José Rodríguez Maridueña entre enero y diciembre del año 2017.
- Diagnóstico de neumonía por parámetros clínicos, de laboratorio y de imágenes radiológicas.

- Cultivo de secreción bronquial disponible
- Conteo de linfocitos T CD4+ disponible
- Nacionalidad ecuatoriana

3.5.2. Criterios de exclusión

- Diagnóstico de Mycobacterium tuberculosis
- Neumonía por virus, hongos o parásitos.
- Paciente en ventilación mecánica.
- Historia clínica incompleta
- Evidencia de coinfección con otro microorganismo.

Gráfico 1. Obtención de la muestra de estudio



3.6. Operacionalización de las Variables

Tabla 3. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicadores	Nivel de medición	Instrumento de medición	Estadística
Edad	Tiempo que ha Vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativo	Adulto joven 18 - 34 años Adulto maduro 35 - 64 años	Ordinal	HC	%
Género	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes.	Cualitativo	Femenino Masculino	Nominal	HC	%
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto. Conjunto de las circunstancias personales que determinan los derechos y obligaciones de las personas.	Cualitativo	- Soltero - Casado - Viudo - Divorciado Separado	Nominal	HC	%
Tabaquismo	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.	Cualitativo	- Si - No	Nominal	HC	%
Antecedente de neumonía	Inflamación de los pulmones, causada por la infección de un virus o una bacteria, que se caracteriza por la presencia de fiebre alta, escalofríos, dolor intenso en el costado afectado del tórax, tos y expectoración.	Cualitativo	- Ninguna - Tuberculosis pulmonar - Histoplasmosis - Neumonía adquirida de la comunidad - Tuberculosis miliar	Nominal	HC	%
Tiempo de diagnóstico de VIH	Tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico del VIH o el comienzo del tratamiento hasta la fecha de	Cuantitativo	- Menos de 5 años - Más de 5 años	Nominal	HC	%

	recolección de la información.					
Profilaxis con cotrimoxazol (trimetoprim sulfametoxazol)	Medicamento aprobado por la FDA para prevenir la neumonía por <i>P. jirovecii</i> en personas con inmunodeficiencia y expuestas al riesgo de contraer esa enfermedad, también previene la toxoplasmosis y la isosporiasis.	Cualitativo	- Si - No	Nominal	HC	%
Estadio clínico de la infección por VIH según OMS	El sistema de la OMS para adultos clasifica a los pacientes en una de las cuatro etapas clínicas jerárquicas que van desde la etapa 1 (asintomática) hasta la etapa 4 (SIDA). Los pacientes son asignados a una etapa particular cuando demuestran al menos una condición clínica en los criterios de esa etapa. Los pacientes permanecen en una etapa más alta después de recuperarse de la condición clínica que los colocó en esa etapa.	Cualitativo	- I - II - III - IV	Ordinal	HC	%
Linfocitos T CD4+	Los linfocitos-T CD4+ son un tipo de células que constituyen una parte esencial del sistema inmunitario. Su función principal es la de activar el propio sistema alertándolo de la presencia de patógenos o de una replicación errónea de	Cuantitativo	- < 100 células/ul - 100–199 células/ul - 200–499 células/ul - > 500 células/ul	Ordinal	HC	Razón células / mm ³

	células humanas, para que pueda hacerles frente y corregir la situación.					
Carga Viral	Es la cantidad de VIH presente en la sangre u otros órganos del cuerpo humano (fluidos genitales, tejidos, etc.) de una persona con la infección. Esta cantidad se mide por el número de copias del virus por mililitro de sangre (copias/mL).	Cuantitativo	- Menos de 20 copias/ml - 21 - 999.999 copias/ml - \geq 100.000 copias/ml	Ordinal	HC	Razón copias/ml de sangre
Cultivo de secreción bronquial	Un cultivo es la forma en la que se hacen crecer los microorganismos (colonias) en una superficie sólida (agar) o en medio líquido (caldo) e incluso en células (línea celular) y es utilizado como el método principal para poder estudiar a los agentes causales de enfermedades, y saber si se trata de bacterias, hongos, virus, parásitos.	Cuantitativo Cualitativo	Positivo Negativo	Nominal y ordinal	Laboratorio de Microbiología	Razón UFC/ml
Patrón de susceptibilidad antibiótica	Medir la sensibilidad de una cepa bacteriana que se sospecha es la responsable de una infección a uno o varios antibióticos. En efecto, la sensibilidad in vitro es uno de los requisitos previos para la eficacia in vivo de un tratamiento antibiótico.	Cualitativo	- BLEE* - MRSA* - MSSA* - Otros	Nominal	Laboratorio de Microbiología	%
Signos y	Son	Cualitativo	tos	Nominal	HC+	%

sintomas respiratorios	manifestaciones clínicas del paciente que tiene una afectación del sistema respiratorio.		productiva tos seca disnea alza térmica dolor torácico adenopatías malestar general			
TARV	Tratamiento antirretroviral de gran actividad que combina diferentes tipos de medicamentos que controlan la cantidad de virus en la sangre y mejora el sistema de defensas del organismo. Controlan y reducen la concentración del VIH.	Cualitativo	Si No	Nominal	HC+	%

* **BLEE:** Betalactamasas de espectro extendido

* **MRSA:** Staphylococcus aureus resistente a meticilina

* **MSSA:** Staphylococcus aureus sensible a meticilina

+ **HC:** Historia Clínica

3.7. Recolección de datos

- **Fuente:** Archivos de historias clínicas del Departamento de Estadística.
- **Técnica de recolección:** La información será recolectada a través de una ficha técnica que se encuentra al final del documento como Anexo 1. La cual fue elaborada siguiendo fielmente los objetivos propuestos en el estudio.

3.8. Procesamiento de la información:

- **Tabulación:** Se realizará utilizando la herramienta de cálculo de Microsoft Excel codificando cada dato con el sistema numérico. El esquema de tabulación se encuentra en el anexo 2 al final del escrito.
- **Análisis de datos:** Se utilizará estadística de tipo descriptiva mediante el cálculo de frecuencias absolutas y porcentajes; se representarán los datos mediante histograma de frecuencias,

gráficos de barras, diagrama de pastel y tablas.

3.9. Recursos y Cronograma

3.9.1. Recursos económicos

Tabla 4. Recursos económicos utilizados en el estudio

Recurso	Cantidad	Costo unitario	Valor total
Fotocopia de ficha de recolección de datos	100	\$ 0,05	\$ 5,00
Pasajes al hospital	70	\$ 0,30	\$ 21,00
Bolígrafos	6	\$ 0,45	\$ 2,70
Impresiones	300	\$ 0,15	\$ 45,00
Encuadernación	2	\$ 2,00	\$ 4,00
Empastado	1	\$ 20,00	\$ 20,00
CD	2	\$ 1,50	\$ 3,00
Grabado en CD de información	2	\$ 1,50	\$ 3,00
Total			\$ 103,70

3.9.2. Cronograma de actividades

Ver anexo 3.

3.10. Aspectos éticos y legales

En el aspecto legal, el presente estudio cumple con los parámetros estipulados por el Ministerio de Salud Pública y detallados en el código orgánico de Salud. Con respecto al VIH-SIDA, en el capítulo II Art. 67, se indica que: “El Estado reconoce al contagio y la transmisión del VIH-SIDA, como problema de salud pública. La autoridad sanitaria nacional garantizará en sus servicios de salud a las personas viviendo con VIH-SIDA atención especializada, acceso y disponibilidad de medicamentos antiretrovirales y para enfermedades oportunistas con énfasis en

medicamentos genéricos, así como los reactivos para exámenes de detección y seguimiento” (84).

En el Libro Quinto, capítulo I, artículo 208 en referencia a la investigación científica en salud menciona que: “La investigación científica tecnológica en salud será regulada y controlada por la autoridad sanitaria nacional, en coordinación con los organismos competentes, con sujeción a principios bioéticos y de derechos, previo consentimiento informado y por escrito, respetando la confidencialidad” (84).

El Acuerdo Ministerial No. 66 que habla sobre el reglamento en proyectos de investigación en salud, fue aprobado en el año 2008 y sigue vigente hasta la actualidad. El artículo 1 señala lo siguiente: “El Ministerio de Salud Pública, a través de la Dirección del Proceso de Ciencia y Tecnología, aprobará los protocolos, proyectos y/o programas de investigación en salud cuyos objetivos y fines se desarrollen dentro de las áreas de investigación biomédica (estudios clínicos controlados), predictiva, preventiva y curativa” (85).

Y el artículo 3: De los objetivos y/o propósitos de los protocolos, proyectos o programas de investigación en salud: a) Contribuir al desarrollo de la ciencia y la tecnología en salud con elevada calidad y constancia ética; b) Salvaguardar la dignidad y el respeto de las personas, derechos de seguridad, confidencialidad y buen proceder de la investigación biomédica de la institución, así como también el derecho a ser informado y consentir voluntariamente en participar en una investigación; y, c) Conocer, aplicar y cumplir todas las normas que internacionalmente han sido aceptadas y que tienen relación con la observancia de todos los aspectos técnicos, científicos y éticos que conlleva la responsabilidad personal e institucional para la ejecución de investigaciones en salud (85).

En base a los principios de beneficencia, no maleficencia y justicia, el presente estudio no infringe ninguno de ellos. Al tratarse de un estudio descriptivo, longitudinal en donde no se realizará intervención de ningún

tipo en las muestras de secreción bronquial ni en los pacientes, los riesgos para los participantes son nulos en relación con los beneficios anticipados y la importancia del conocimiento que se espera que resulte. No se pedirá consentimiento informado, pero si se solicitó autorización a la Dirección Técnica del hospital con el compromiso de preservar la confidencialidad de los datos obtenidos, codificando la información sin usar los nombres de los pacientes. No existe ningún conflicto de interés al realizar la investigación.

Capítulo 4

4. Análisis y discusión de resultados

4.1. Análisis de resultados

4.1.1. Descripción de las características generales de la población estudiada

Se incluyeron un total de 99 pacientes, que fueron los que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. En base a los datos demográficos, la tabla 5 describe las características de la muestra de pacientes estudiados. Con respecto al sexo, predominó el sexo masculino en un 71,7% (n=71). El promedio de edad de los participantes fue de 43 años con un rango de edad que va desde los 18 – 87 años. El mayor porcentaje de pacientes se encontró en la categoría de adulto maduro con un 67,7% (n=67). De acuerdo al estado civil, el 41,4% (n=41) de los pacientes se encontraba casado.

Al hablar de factores de riesgo, el 74,7% de los pacientes no fumaba. El mayor porcentaje de los pacientes estudiados no tenía antecedente de alguna infección pulmonar previa 38,4% (n=38), sin embargo, la segunda en frecuencia fue la tuberculosis como causante de neumonía previa en la muestra estudiada en un 33,3% (n=33). La mayoría de los pacientes habían sido diagnosticados del VIH hace más de 5 años, y el 47,5% de los casos tenían una carga viral entre 21 y 999.999 copias/ml. El conteo de la carga viral más actualizado que tenían los pacientes abarcó un rango de 0 a 186.023 copias de ARN del VIH en 1 ml de sangre.

Los niveles de células linfocitarias T CD4 + analizadas por citometría de flujo más actualizado que tenían los pacientes tuvo un rango de 16 a 1.183 células/mm³, con una media de 272 células/mm³. Los valores fueron agrupados en intervalos de 0 – 99 células/mm³; 100 – 199 células/mm³; 200 – 499 células/mm³ y \geq 500 células/mm³; ocurriendo el mayor número de casos de NAC en la tercera categoría. La mediana del recuento de CD4 + fue de 301 (RIC 22 - 1100) células/mm³ en pacientes con TARV y 44 (RIC 16, 1183) células/mm³ en pacientes sin tratamiento previo con TARV y de

176,5 (RIC 43, 554) células/mm³ en pacientes que alguna vez recibieron un tratamiento antirretroviral, pero lo abandonaron.

Acorde con la clasificación clínica de la infección por VIH en adultos establecida por la OMS (Organización Mundial de la Salud), el 100% de los participantes se encontraba dentro de la categoría III en base a la presentación de neumonías bacterianas de alta severidad. El 84,8% de los pacientes estaban recibiendo profilaxis antibiótica con cotrimoxazol, también conocido como trimetoprim sulfametoxazol (n=84).

Con respecto a la sintomatología que presentaron los pacientes momento de ingreso fueron: tos productiva, tos seca, disnea, alza térmica, dolor torácico, adenopatías y malestar general (tabla 5). El síntoma que se repitió en todos los casos fue el alza térmica (100%, n=99); en segundo lugar, la tos productiva con un 85,9% (n=85) y, en tercer lugar, se encuentra el dolor torácico en el 63,6% de los casos (n=63). Al analizar el uso de terapia antirretroviral en los participantes, el 47,5% (n=47) si cumplía el esquema planteado por el médico y más del 50% no se encontraba recibiendo la medicación específica para VIH. El esquema antirretroviral más utilizado fue el TDF/FTC/EFV (**TDF**: Tenofovir; **FTC**: Emtricitabina; **EFV**: Efavirenz) con un 43% (n=43), seguido del esquema 3TC/ABC+EFV con 32,9% de los casos (n=32).

Tabla 5. Características de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad e infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 en el Hospital Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de enero a diciembre del año 2017

Características	n	%
Sexo		
Femenino	28	28,3
Masculino	71	71,7
Grupo Etario		
Adulto joven 18 - 34 años	31	31,3
Adulto maduro 35 - 64 años	67	67,7
Adulto mayor ≥ 65 años	1	1,0
Estado civil		
Soltero	28	28,3
Casado	41	41,4
Divorciado	15	15,2
Separado	12	12,1
Viudo	3	3,0
Tabaquismo		
Si	25	25,3
No	74	74,7
Antecedente de enfermedad pulmonar infecciosa		
Ninguna	38	38,4
Tuberculosis pulmonar	33	33,3
Histoplasmosis	14	14,1
Neumonía adquirida de la comunidad	10	10,1
Tuberculosis miliar	4	4,0
Tiempo de diagnóstico de VIH		
Menos de 5 años	26	26,3
Más de 5 años	73	73,7
Carga viral último control		
Menos de 20 copias	39	39,4
21 - 999.999 copias	47	47,5
≥ 100.000	13	13,1
Niveles de CD4 último control		
0 – 99	22	22,2
100 – 199	20	20,2
200 -499	45	45,5
≥ 500	12	12,1
Estadio clínico según OMS		
I	0	0
II	0	0
III	99	100
IV	0	0
Profilaxis con cotrimoxazol		
Si	84	84,8
No	15	15,2
Signos y síntomas		
Tos productiva	85	85,9
Tos seca	14	14,1
Disnea	58	58,6
Alza térmica	99	100,0
Dolor torácico	63	63,6
Adenopatías	27	27,3
Malestar general	58	58,6

Tabla 6. Descripción del uso de terapia antirretroviral y tipos de esquemas utilizados

Terapias	n (N=99)	%
Terapia antirretroviral previa		
Si	47	47,5
Alguna vez la recibió	31	31,3
No	21	21,2
Total	99	100
Esquema de antirretroviral		
TDF/FTC/EFV	34	43,0
TDF/FTC+L/R	10	12,7
TDF/FTC+RAL	1	1,3
3TC/ABC+EFV	26	32,9
TDF+FTC	1	1,3
FTC+RAL+DRV/RTV	1	1,3
3TC/AZT+L/R	6	7,6
Total	79	100

(TDF: Tenofovir; FTC: Emtricitabina; EFV: Efavirenz; L: Lopinavir; R: Ritonavir; 3TC: Lamivudina; AZT: Zidovudina; RAL: Raltegravir; DRV: Darunavir; RTV: Ritonavir).

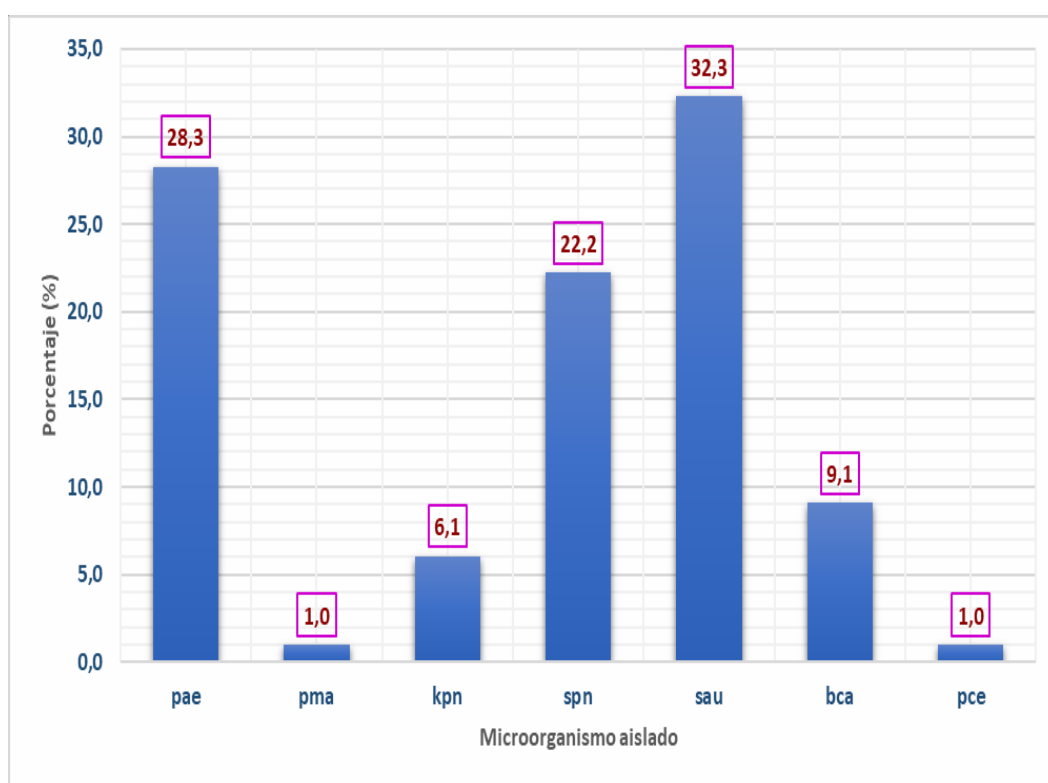
4.1.1. Descripción de las bacterias causantes de neumonía adquirida de la comunidad en los pacientes con infección por VIH.

Con respecto al objetivo general sobre el cual gira la presente investigación, las bacterias que fueron aisladas por cultivo de secreción bronquial y esputo como causantes de neumonía en pacientes con VIH ingresados en el Hospital Dr. José Rodríguez Maridueña en el año 2017 fueron *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Stenotrophomona maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* y *Burkholderia cepacia* (ver gráfico 2).

4.1.2. Registro de la bacteria aislada con más frecuencia como causante de neumonía

En consonancia con el primer objetivo específico del estudio, la bacteria aislada con más frecuencia en la presente investigación fue el *Staphylococcus aureus* con un 32,3% (n=32) ver gráfico 2.

Gráfico 2. Descripción de microorganismos aislados mediante cultivo de esputo y secreción bronquial de pacientes con NAC e infección por el VIH1 en el Hospital Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de enero a diciembre del año 2017.

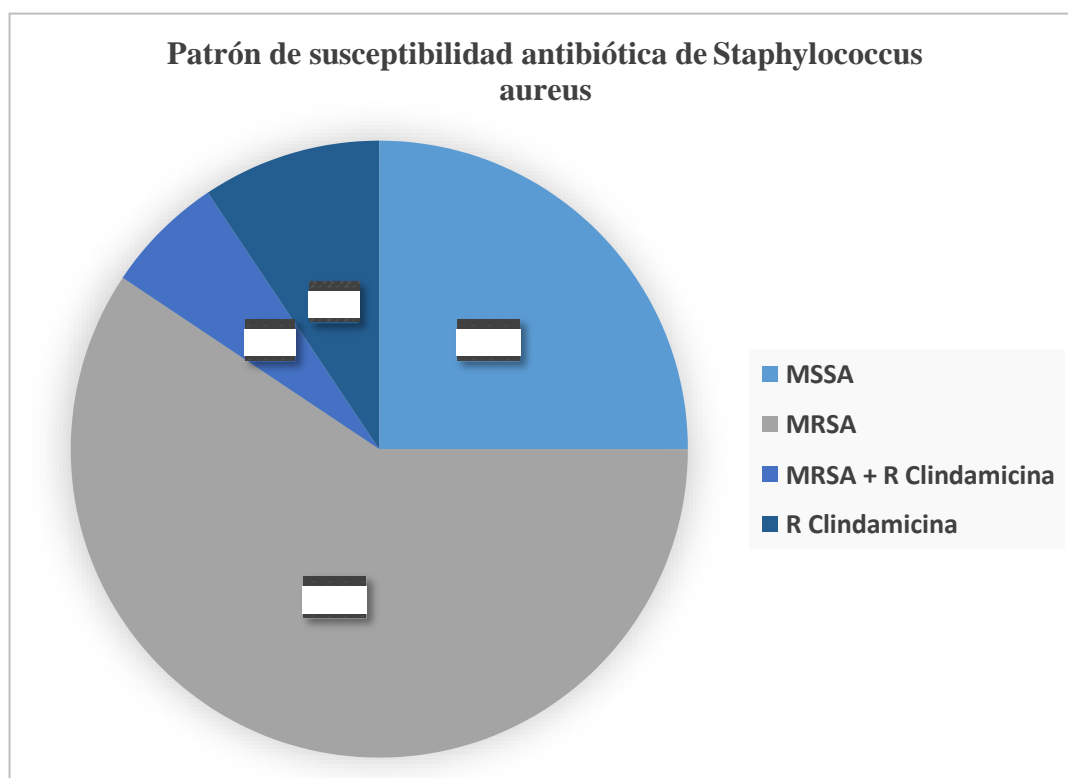


spn: *Streptococcus pneumoniae*; **pae:** *Pseudomona aeruginosa*; **pma:** *Stenotrophomona maltophilia*; **kpn:** *Klebsiella pneumoniae*; **sau:** *Staphylococcus aureus*; **bca:** *Moraxella catarrhalis*; **pce:** *Burkholderia cepacia*.

4.1.3. Descripción de los patrones de susceptibilidad antibiótica

El segundo objetivo específico del presente estudio buscaba describir los patrones de susceptibilidad antibiótica de los microorganismos aislados, sin embargo el *Staphylococcus aureus*, fue la única bacteria en la que se encontró resistencia antibiótica. *S. aureus* sensible a meticilina, estuvo presente en el 25% de los casos; *S. aureus* resistente a meticilina estuvo presente en el 59,4%; *S. aureus* con resistencia inducible a clindamicina registró en el 9,4% de los casos y un patrón mixto de resistencia tanto a meticilina como a clindamicina, ocurrió en el 6,3%. (gráfico 3).

Gráfico 3. Patrón de susceptibilidad antibiótica de *Staphylococcus aureus*



(**R**: Resistencia; **MSSA**: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; **MRSA**: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina).

4.1.4. Descripción de la distribución de la frecuencia de las bacterias con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.

Al realizar una distribución de la frecuencia de bacterias con respecto a cada nivel de linfocito T CD4+, se pudo observar que *Pseudomona aeruginosa* (pae, gráfico 4) es más frecuente en niveles de linfocitos T CD4+ superiores a 200 células/mm³. En el caso de la *Stenotrophomona maltophilia* (pma, gráfico 5), solo se presentó 1 caso en un paciente que tenía más de 500 células/mm³. Con *Klebsiella pneumoniae* (kpn, gráfico 6), su distribución fue más frecuente en pacientes con linfocitos T CD4+ entre 0 y 99 células/mm³.

Gráfico 4. Distribución de *Pseudomona aeruginosa* (pae) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.

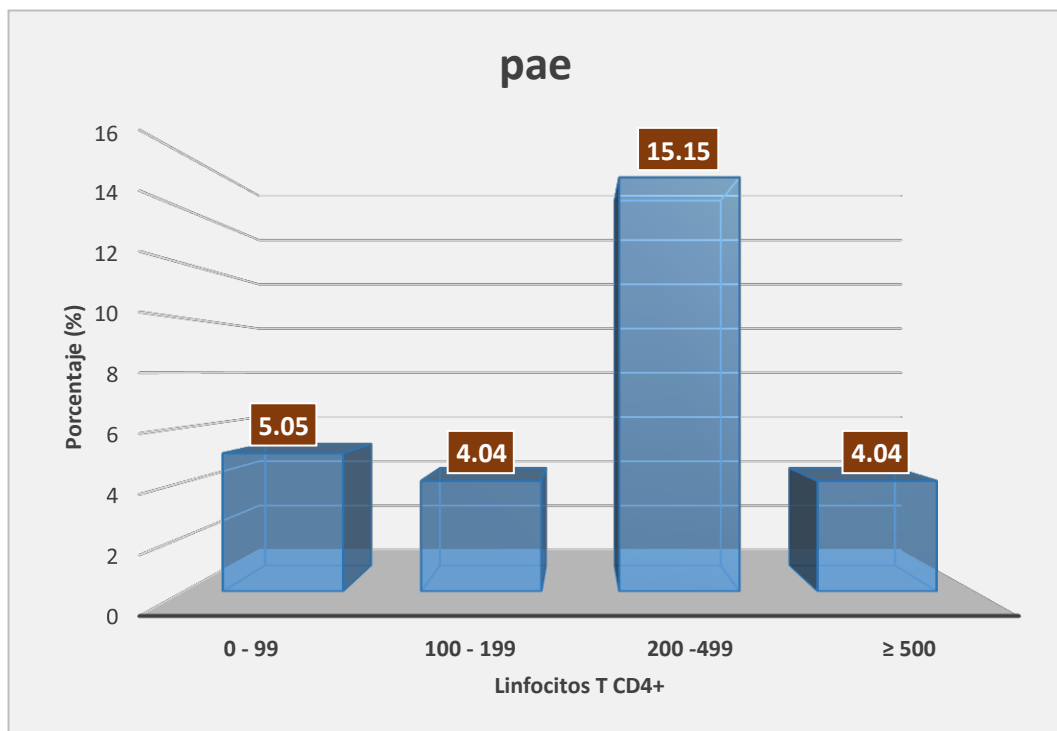


Gráfico 5. Distribución de *Stenotrophomona maltophilia* (pma) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.

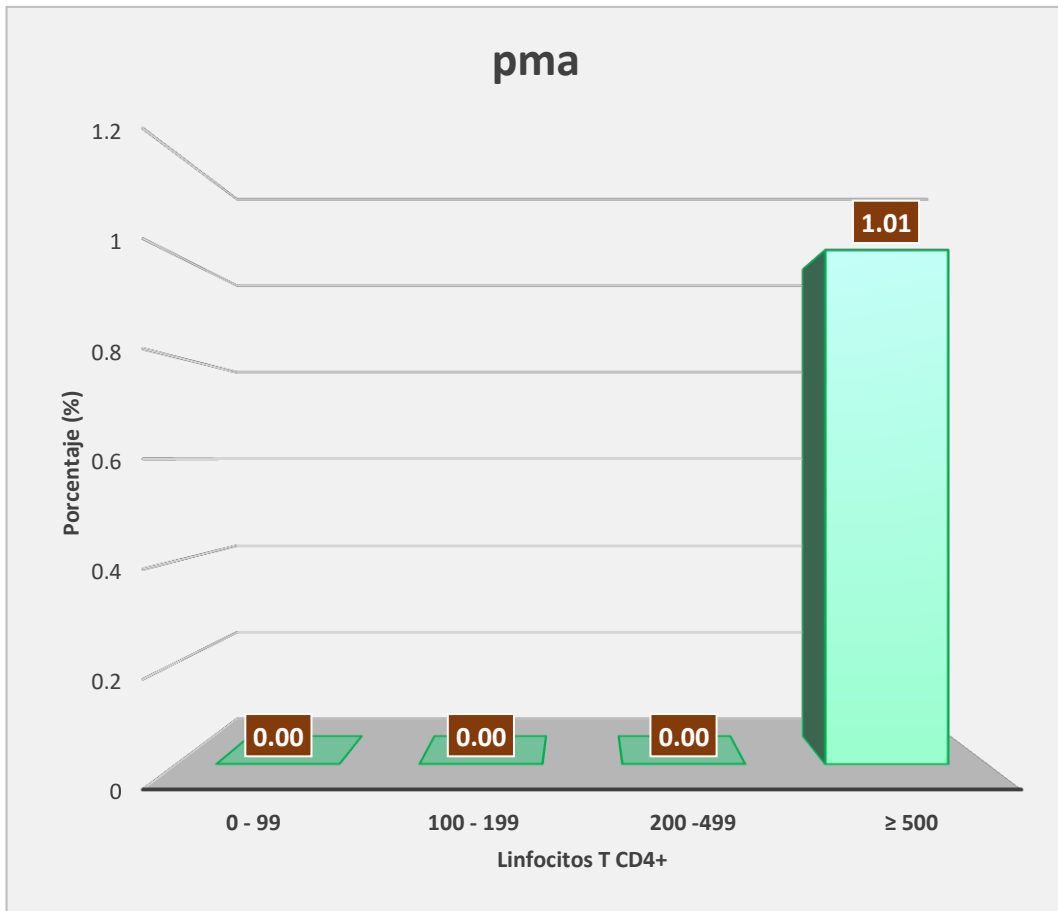
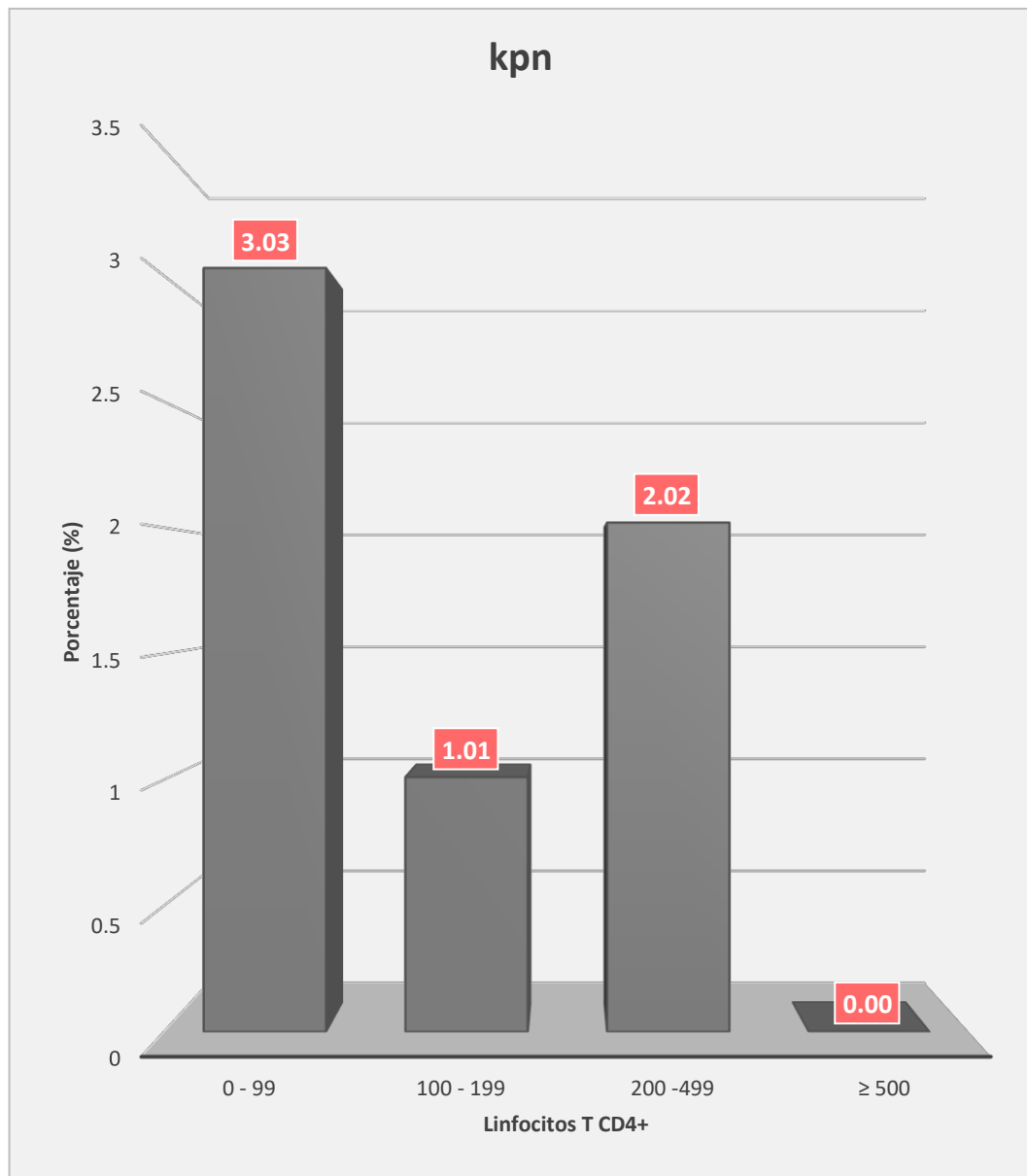


Gráfico 6. Distribución de *Klebsiella pneumoniae* (kpn) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.



En el caso del *Streptococcus pneumoniae* (spn, gráfico 7), su frecuencia fue mayor en pacientes con linfocitos T CD4+ entre 200 y 499 células/mm³. El *Staphylococcus aureus* (sau), *Moraxella catarrhalis* (bca) y *Burkholderia cepacia* (pce) tuvieron la misma distribución que el agente etiológico previo, sin embargo, los porcentajes de su frecuencia de aparición en la muestra estudiada es lo que permite que se diferencien entre sí en la presente investigación, ver gráficos 8, 9, 10).

Gráfico 7. Distribución de *Streptococcus pneumoniae* (spn) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.

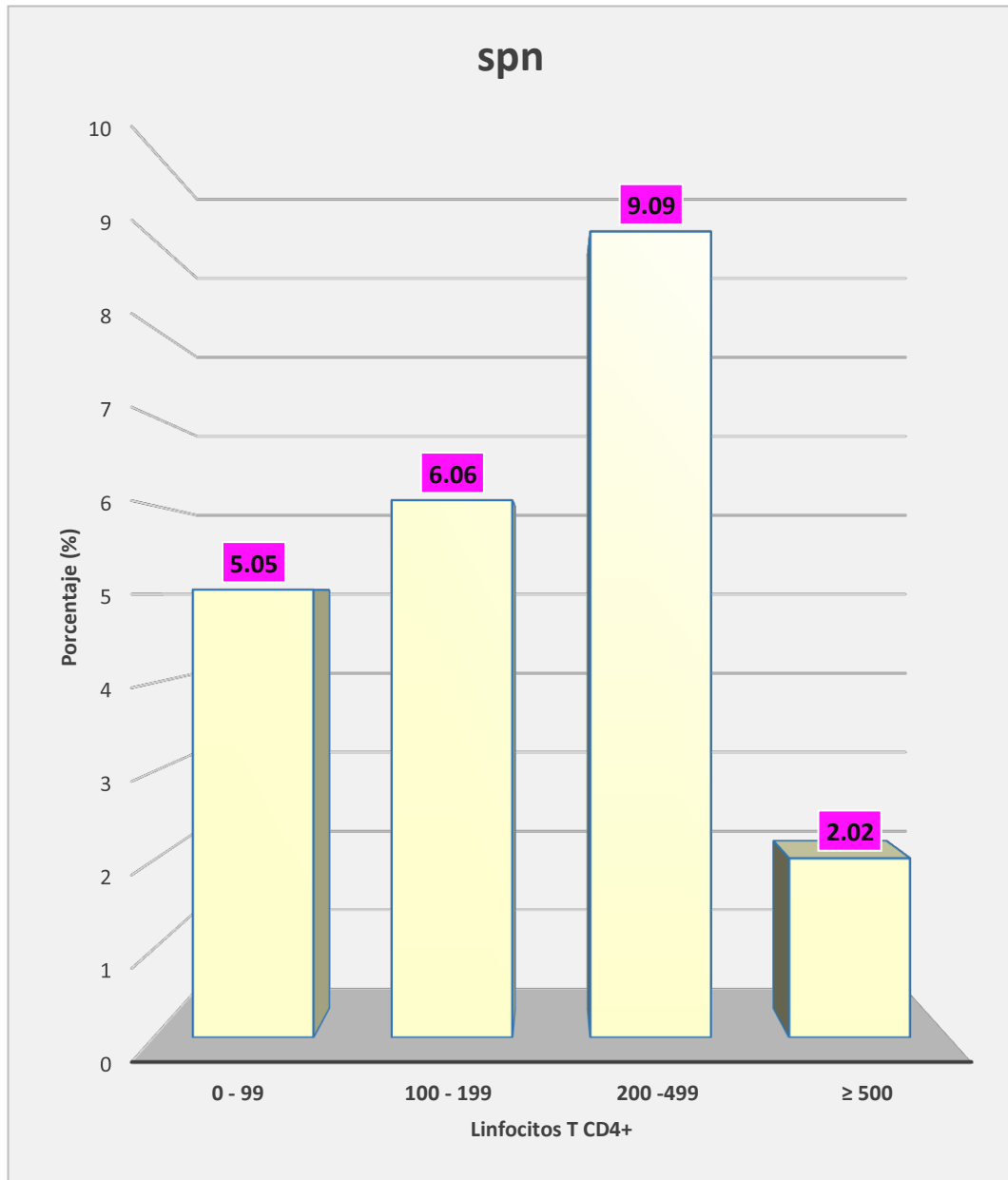


Gráfico 8. Distribución de *Staphylococcus aureus* (sau) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.

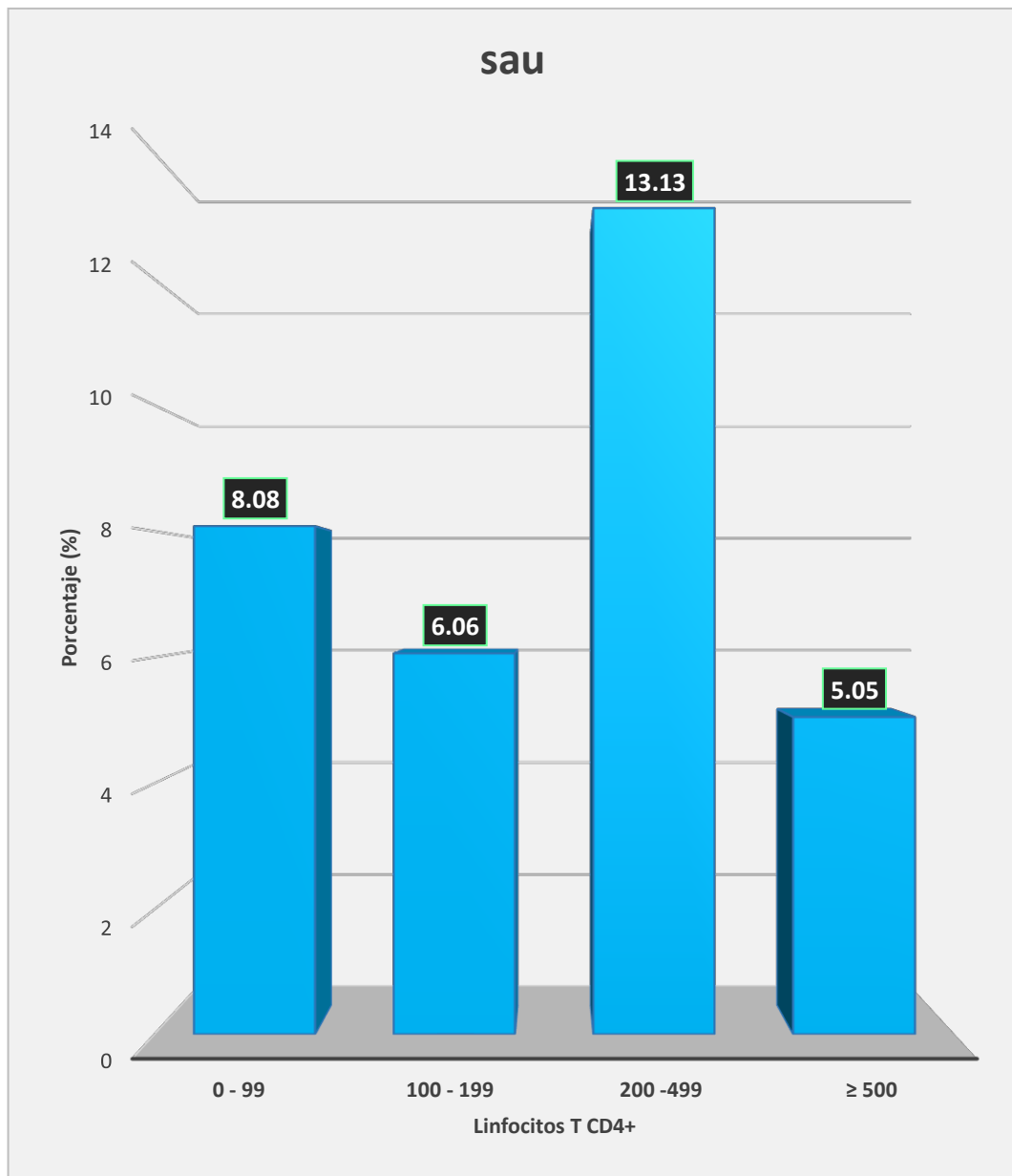


Gráfico 9. Distribución de *Moraxella catarrhalis* (bca) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.

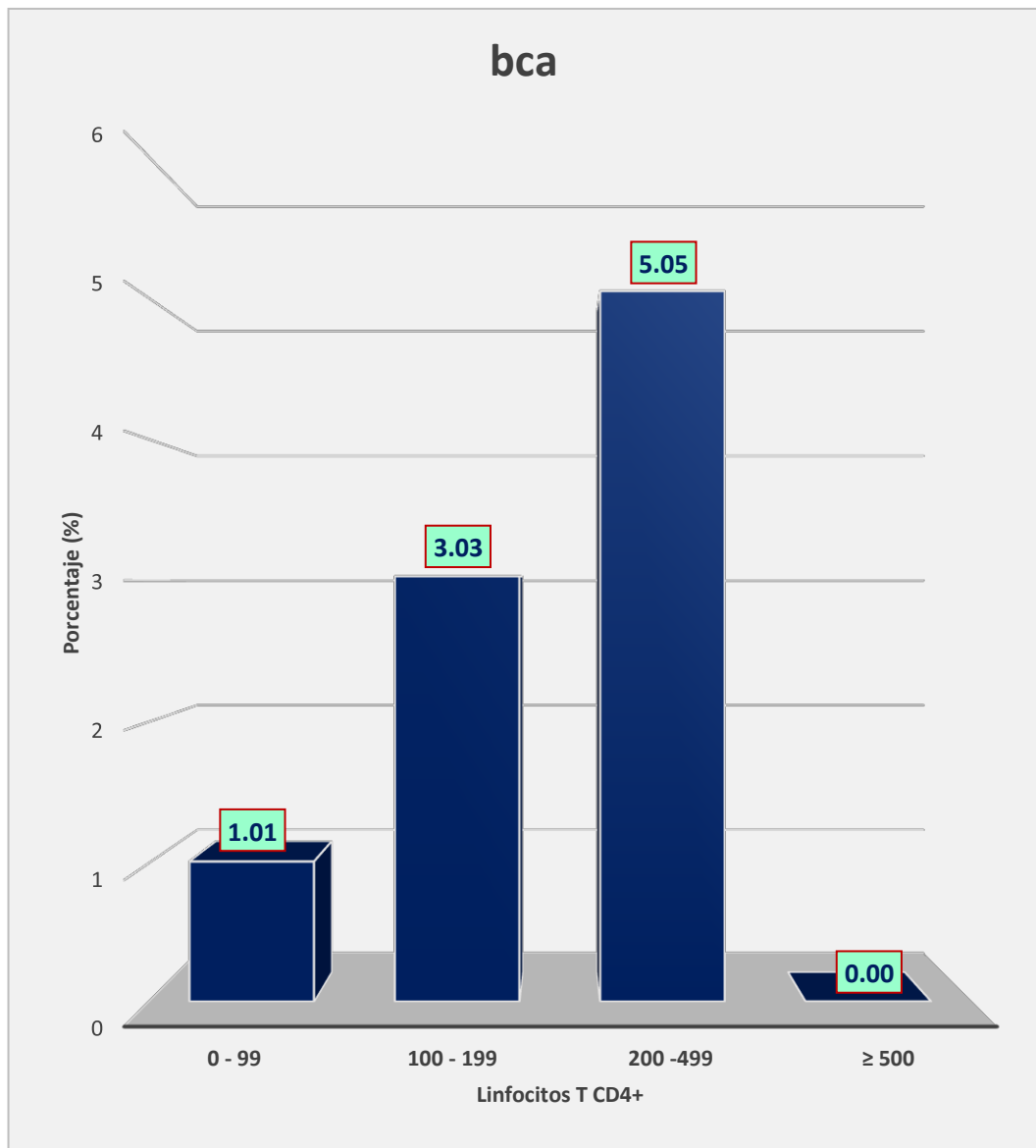
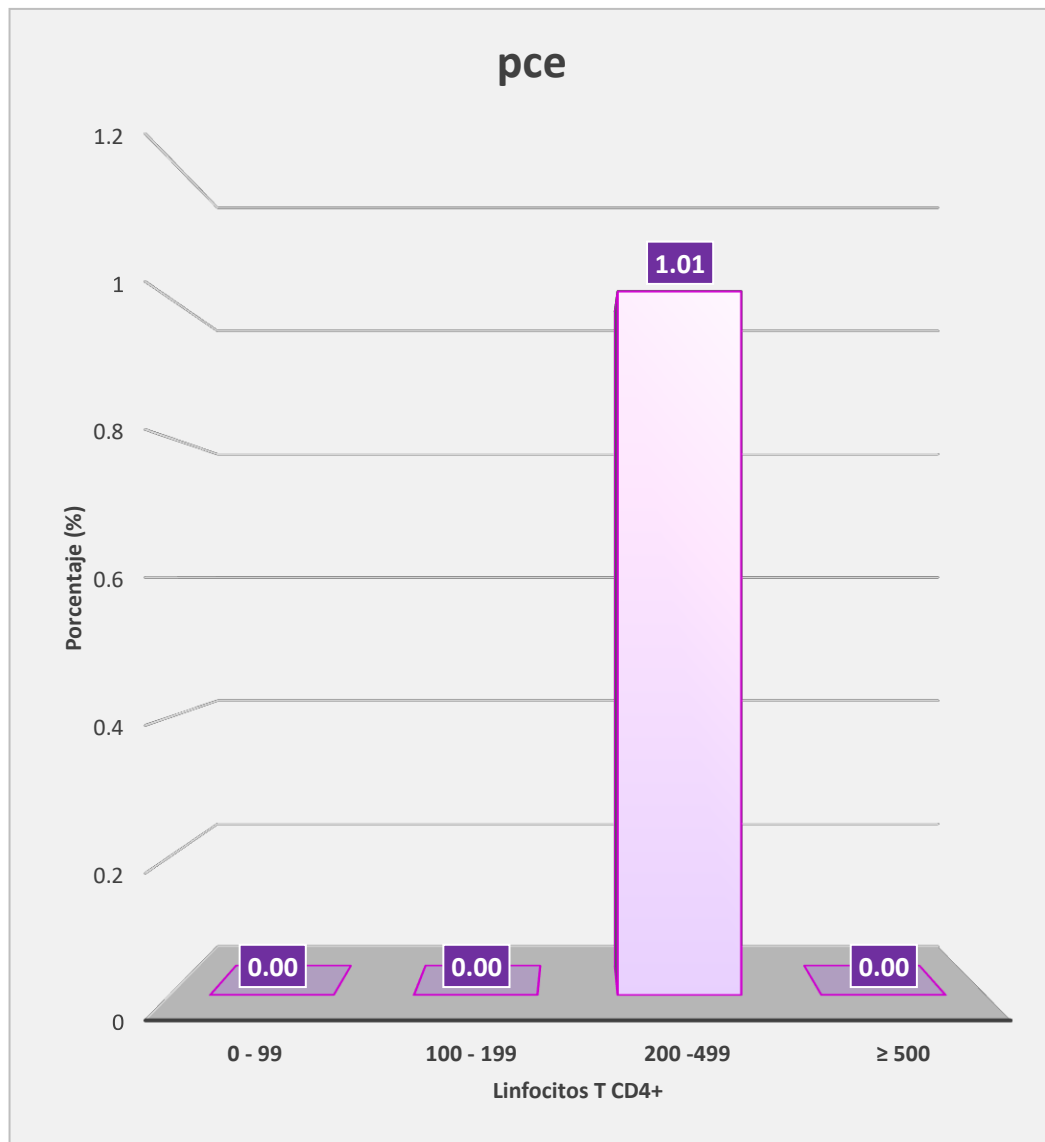


Gráfico 10. Distribución de *Burkholderia cepacia* (pce) con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+.



4.2. Discusión

En base a los datos demográficos, al predominar el sexo masculino, el comportamiento coincide con el reporte de la Organización de las Naciones Unidas para Ecuador en su reporte del año 2018 en donde una media de 24,000 (67,7%) hombres mayores de 15 años se encuentran viviendo con VIH versus 11,000 mujeres (32,3%) (12). El promedio de edad de los participantes de 43 años, y el mayor número de casos se concentró entre los 35 y 64 años, siendo estos valores comparables con el estudio realizado

por Mane *et al.* (79) en donde los pacientes con NAC fueron predominantemente varones (63.8%, n=30), con mediana de edad de 39 años [RIC, (rango intercuartil) 35, 44 años].

Así mismo, otro estudio realizado por Cilloniz *et al.* en el año 2018 en donde se describen los factores de riesgo para NAC en pacientes con VIH, la edad media de los participantes fue de 42.1 +/- 9.5 años, y el 73% de los casos fueron del sexo masculino; así mismo en un estudio ecuatoriano similar realizado en la ciudad de Quito, el 76,3% de los participantes fueron del sexo masculino (20); confirmando el comportamiento epidemiológico predominante en el sexo masculino y en el grupo etario de adultos maduros (5).

Al existir 41,4% de pacientes casados se observa que no es comparable con un estudio epidemiológico en un hospital de tercer nivel de la India, en donde el 86% de los pacientes estaban casados (86). Al existir cerca de las tres cuartas partes de pacientes que no fuman, estos valores no se asemejan a los encontrados en otros estudios como en el instituto Nacional de Infectología Evandro Chaga, Brasil, en donde el porcentaje de pacientes que respondieron afirmativamente al tabaquismo fue del 63% (1), dichos pacientes presentaron neumonías más graves que aquellos que no fumaban.

Otro estudio realizado en el Instituto del Tórax de Barcelona, España, el 66.9% de los pacientes eran fumadores, y en sus hallazgos se asoció el tabaquismo con más días de síntomas parecidos a la neumonía antes de la hospitalización, tratamiento antibiótico previo más frecuente, infiltración multilobar en la radiografía, hipoxemia, niveles más altos de lactato deshidrogenasa (LDH) y peores resultados, además de que fumar cigarrillos parece atenuar las respuestas inmunológicas y virológicas al tratamiento antirretroviral (18).

En el estudio ecuatoriano mencionado previamente, el hábito tabáquico fue del 44%. Por lo tanto, se puede decir que los valores encontrados en la población estudiada se alejan del porcentaje

predominante de fumadores con VIH a nivel mundial, pudiéndose considerar como un factor que debe ser estudiado más a fondo como atenuante de la NAC en pacientes con VIH. Con relación a la carga viral de la población estudiada, los valores se encuentran muy por encima de los valores descritos en estudios como de Cilloniz *et al.*, en donde el 30% de los pacientes con NAC tenían niveles de ARN del VIH inferiores a 200 copias/ml (5).

En el estudio realizado por Lamas *et al.*, el 62,8% de los pacientes con NAC tenían los niveles de carga viral por debajo de 400 copias/ml y el 27,3% tenían más de 400 copias/ml de ARN viral (1). En dicho estudio se concluyó que teniendo una carga ARN de VIH ≥ 400 copias / ml en el último año de seguimiento, se asociaba significativamente con un mayor riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior (valor $p < 0.001$). Otro estudio determinó como factor de riesgo específico de NAC cualquier nivel detectable de ARN de VIH (87), por lo tanto en la muestra del presente estudio los pacientes se encuentran en un alto riesgo de presentar una neumonía, el cual debe ser comprobado con posteriores análisis estadísticos que superan el alcance de esta investigación.

Los niveles de células linfocitarias T CD4 + descritos son comparables con los datos obtenidos en el estudio de “Espectro etiológico de neumonía grave adquirida en la comunidad en pacientes VIH positivos de Pune, India” realizado en el año 2018 (79), en donde la mediana del recuento de CD4 + fue de 338 (RIC 238, 441) células / mm³ en pacientes en tratamiento con TAR y 92 (RIC 65, 122) células/mm³ en pacientes sin tratamiento previo con ART (79). De acuerdo con un estudio realizado en Ecuador en el Hospital Enrique Garcés, en el año 2016, la mediana del recuento de CD4 + en pacientes con NAC bacteriana y VIH fue de 235 (RIC 152, 369) (20).

En el estudio realizado por Cilloniz *et al.* en Barcelona, el valor promedio de recuento de células CD4 + fue de 281.3 +/- 248.3 por mm³ (mediana de 240 células por mm³, RIC 69, 400 células por mm³); 128 (39%)

pacientes tenían recuentos de células CD4 + inferiores a 200 por mm³. Así mismo, la mediana del recuento de CD4+ fue de 103 células / mm³, valor de p <0.001, en una población estudiada en Rio de Janeiro que tenía NAC y VIH; en este mismo estudio se clasificó el porcentaje de pacientes que tuvieron NAC de acuerdo a los niveles de CD4+, con el mayor porcentaje de casos (40,9%) cuando los niveles de CD4+ fueron menores a 350 células / mm³. (19)

Al respecto de la sintomatología presentada, la fiebre es un signo clínico que se repite en todos los estudios que analizan la sintomatología de un paciente con NAC. Por ejemplo, en el estudio de Alcántara *et al.*, la fiebre ocurrió en el 68,8%, seguida de diarrea en 47%, sugiriendo dicho estudio no dejar de sospechar en infecciones intestinales que se suman al cuadro de neumonía (20).

De acuerdo a un artículo de actualización sobre la etiología, epidemiología y manejo de la NAC en pacientes con VIH, Almeida *et al.* refieren que la fiebre, tos productiva y dolor torácico son característicos de una neumonía por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*, siendo su diagnóstico diferencial confirmado por laboratorio e imágenes radiológicas. Al presentar fiebre, tos seca, diarrea y vómitos, lleva a pensar en *Legionella pneumophila*.

Gautam *et al.* publicaron en su estudio que la pérdida de peso y la tos fueron las manifestaciones presentes en el 74% y el 72% de los pacientes, respectivamente, lo cual se contrasta con nuestro estudio, en el que la tos con expectoración ocurrió en un mayor porcentaje y la pérdida de peso no fue referida por los pacientes (86). En general, la presentación clínica de la NAC bacteriana en pacientes infectados por el VIH es similar a la que ocurre en los casos que no están infectados por el VIH según Feldman *et al.* (17). Según Figueiredo-Mello *et al.* los pacientes generalmente presentan las características típicas de una tos productiva de

esputo, fiebre, rigidez, y dolor torácico junto con consolidaciones focales en el pulmón (19).

Al existir más del 50% de la muestra sin o con inadecuada dosis para el tratamiento del VIH, se compara con los resultados del estudio de Cilloniz *et al.* en donde el 50% de los pacientes no estaba recibiendo TARV y el 37% de los pacientes tenía recuentos de CD4 + < 200 por mm³ (5). La importancia de haber recibido TARV, se basa en la evidencia que refiere que la supervivencia posterior al alta hospitalaria en pacientes infectados por el VIH que se encuentran bajo terapia antirretroviral es casi del 70%, que es similar a la de la población médica general y ha mejorado en comparación con la era previa a la terapia antirretroviral (20,88). El TARV se ha relacionado con una disminución significativa en la incidencia absoluta de neumonía bacteriana (13,79).

El uso de TARV y trimetoprim-sulfametoxazol utilizados para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se han asociado con disminuciones en el riesgo de neumonía bacteriana (89). Un metanálisis publicado en el año 2016, realizado por Teeraananchai *et al.* demostró que la esperanza de vida general en los países de ingresos altos fue de 43,3 años adicionales [intervalo de confianza (IC) del 95% 42.5–44.2 años] y 32,2 años (IC 95% 30.9–33.5 años) al comenzar TARV a las edades de 20 y 35 años, respectivamente, y 28,3 (95% CI 23.3–33.3) y 25.6 (95% CI 22.1–29.2) años adicionales, respectivamente, en países de ingresos bajos / medios (90).

En los países de ingresos bajos y medios, la esperanza de vida después de comenzar el TARV a la edad de 20 años fue de 22,9 años adicionales (IC del 95%: 18,4 a 27,5 años) para los hombres y 33,0 años (IC del 95%: 30,4 a 35,6 años) para las mujeres, pero similar en los dos sexos en países de altos ingresos. En todas las regiones independientemente del nivel de ingresos, la esperanza de vida después de comenzar el TARV aumentó con el tiempo (90). Por lo tanto, se enfatiza

la necesidad actual de seguir impulsando la adherencia al TARV por parte de los pacientes con VIH.

Las bacterias causantes de neumonía en el presente estudio fueron *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Stenotrophomona maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* y *Burkholderia cepacia* (ver gráfico 2). Siendo *Staphylococcus aureus* la más frecuente, seguida por *Pseudomona aeruginosa* y en tercer lugar, *Streptococcus pneumoniae*. De acuerdo al estudio prospectivo de Figueiredo *et al.* realizado en Sao Paulo (19), encontraron que las bacterias eran más frecuentes entre los pacientes con neumonía grave, en particular *S pneumoniae*. Los autores señalaron que este hallazgo podría deberse al hecho de que las infecciones bacterianas tienden a producir alteraciones más pronunciadas de los signos vitales (17,19).

También describieron la presencia de bacterias atípicas (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila*) en el 13% de los casos, sin embargo, en nuestro estudio no se obtuvo dicho resultado. Adicional a ello vale destacar que solo se encontraron cuatro casos de *Pseudomona aeruginosa* (19), lo cual contrasta con nuestro estudio en el que el 28,1% de los pacientes presentaron infección por dicho gram negativo; y no se encontró ningún microorganismo multirresistente, lo cual se confirmó también nuestro estudio.

En el estudio hindú presentado previamente, entre los pacientes con afectación del sistema respiratorio, se aislaron bacterias en el esputo de 12.9% de todos los pacientes, la neumonía estreptocócica solo apareció en pacientes con recuentos de CD4 <50 células/mm³. Las neumonías bacterianas se encontraron solo en pacientes con carga viral > 400 copias/ml, lo que concuerda con los resultados de un estudio en Italia. Aquello sugiere que la replicación del VIH desempeña un papel a favor del desarrollo a largo plazo de las infecciones oportunistas (91).

Al revisar sobre la presencia de la bacteria gram negativa, *Burkholderia cepacia*, pocos estudios hablan sobre su papel como agente

etiológico de una NAC, sin embargo, en una revisión bibliográfica de Wunderink *et al.* se demuestra que tanto la *Pseudomona aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* y *S. aureus* pueden aparecer en el contexto de una enfermedad pulmonar estructural (por ejemplo: bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o en viajes recientes o residencia en el sureste o este de Asia (92,93).

En el estudio realizado en la ciudad de Quito, Ecuador por Alcántara *et al.* se aislaron los siguientes microorganismos: *Klebsiella pneumoniae* en un 23,7%, *Streptococcus viridans* (18,4%), *Candida albicans* (15,8%) y *Escherichia coli* (15,8%). Esto fue considerado por los mismos autores como un patrón atípico de causantes de neumonía bacteriana (20), puesto que a nivel mundial el *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son los principales causantes de NAC (5,17). En nuestro estudio, la presencia de *K. pneumoniae* ocurrió en el 6,1% de los casos, siendo mucho más baja su frecuencia con respecto al estudio mencionado previamente.

El segundo objetivo específico del presente estudio buscaba describir los patrones de susceptibilidad antibiótica de los microorganismos aislados, sin embargo, el *S. aureus*, fue la única bacteria en la que se encontró resistencia antibiótica. *S. aureus* resistente a la meticilina de inicio en la comunidad (CO-MRSA), que suele albergar el factor de virulencia de leucocidina de Pantón-Valentine, puede causar una neumonía necrotizante rápidamente progresiva, caracterizándose por altas tasas de morbilidad y mortalidad (94,95).

Con respecto a la resistencia inducible a clindamicina, existen estudios que mencionan que a pesar de dicha resistencia se debe considerar el uso de Clindamicina ya que a pesar de concentraciones subóptimas, disminuye la expresión de leucocidina Pantón-Valentine, toxina tóxica-estafilocócica de choque y alfa-hemolisina, estos hallazgos fueron obtenidos *in vitro* (61).

Al estudiar la distribución de las frecuencias de cada bacteria con respecto a los niveles de linfocitos T CD4+, se puede observar que *Pseudomona aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Burkholderia cepacia* fueron más frecuentes en los niveles de linfocitos T CD4+ entre 200 y 499 células/mm³.

Estos resultados van de la mano con todos los resultados reportados en la literatura médica, en donde se ha establecido una asociación entre los niveles de CD4+ y la aparición de agentes etiológicos específicos como es el caso del artículo “Historia natural del VIH y SIDA” publicado en la revista Medicine en el año 2018, en donde los niveles de 200 a 350 cél/ml se asociaba a una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas, en particular *Streptococcus pneumoniae*, el mismo que puede presentarse con bacteriemia asociada (73).

En un estudio realizado Brasil en 224 pacientes con CD4 <200 cél/mm³, los agentes etiológicos más frecuentes de NAC fueron *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae* (19). Sin embargo, el estudio realizado por Almeida *et al.* cuyo propósito fue revisar la literatura reciente sobre las tendencias epidemiológicas de la NAC en pacientes con VIH, demostró que la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila* y *Klebsiella pneumoniae* no se asocian con niveles específicos de linfocito T CD4+ (96).

Un estudio realizado por Hirschtick *et al.* demostró la distribución de la aparición de neumonía bacteriana con respecto a la reducción de los recuentos de linfocitos T CD4+, un tercio de los casos fue causado por *S. pneumoniae* con CD4 <50 cél/mm³, y aproximadamente dos tercios ocurrieron en personas con CD4 <200 cél/mm³ (7), lo cual es totalmente opuesto a nuestro estudio. En el caso de la distribución de *Stenotrophomona maltophilia*, su frecuencia fue mayor en niveles de linfocitos T CD4+ mayores a 500 células/mm³, sin embargo, no se encontró en la literatura casos similares.

De acuerdo al estudio de Cilloniz *et al.* *Klebsiella pneumoniae* fue más frecuente en pacientes con linfocitos T CD4+ menores a 200 células/mm³ (5), esto confirma el comportamiento de la bacteria en nuestro estudio. Sin embargo, la investigación de Almeida *et al.* sugiere que la infección por esta bacteria puede darse con cualquier nivel de células linfocitarias CD4+ (96). Otra publicación realizada por Di Pasquale en el año 2018, demostró que la NAC por *K. pneumoniae* fue más común en pacientes inmunocompetentes que en inmunodeprimidos (97), lo cual se asemeja con nuestro estudio en donde el menor número de casos fue en infecciones por esta bacteria.

Capítulo 5

5. Conclusiones y recomendaciones

Finalmente, se concluye que se rechaza la hipótesis planteada al inicio del presente artículo, en donde las bacterias aisladas como causantes de neumonía en pacientes con VIH ingresados en el hospital de Infectología “Dr. José Rodríguez Maridueña” en el año 2017 fueron *Pseudomona aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Stenotrophomona maltophilia* y *Burkholderia cepacia*.

La bacteria que se aisló con más frecuencia fue *Staphylococcus aureus*, lo cual no se asemeja con la literatura publicada, puesto que a nivel mundial predomina *S pneumoniae*, en nuestro estudio esta bacteria ocupó el tercer lugar en frecuencia, con lo cual se recomienda plantear un estudio caso-control de neumonía adquirida en la comunidad en la población en general VIH-seropositivo y seronegativo, con el fin de identificar cómo se comporta esta bacteria en toda la población guayaquileña.

En cuarto lugar, se encuentra *Klebsiella pneumoniae* (kpn), seguido de *Stenotrophomona maltophilia* (pma) y *Burholderia cepacia* (pce) en el último lugar. La *S. maltophilia* en nuestro caso se apega a la prevalencia mundial de la misma en pacientes inmunocomprometidos, con alta tasa de resistencia antimicrobiana, sin embargo, en el presente estudio en los casos en los que fue encontrada, no reveló resistencia antibiótica.

Al analizar la distribución de la frecuencia de las bacterias por niveles de linfocitos T CD4+, se concluye que en los niveles de linfocitos T CD4+ entre de 200 a 499 células/mm³ ocurre la mayor frecuencia de NAC, exceptuando *S. maltophilia* y *K. pneumoniae* (96).

Las principales limitaciones de este estudio es que al ser de carácter retrospectivo se tuvo que acudir a la revisión de las carpetas, las cuales fueron de difícil obtención o los datos se encontraban incompletos o se encontraban en otro departamento lo cual llevó a tener una muestra de

estudio reducida. Adicional a ello, al ser un tamaño de muestra pequeño y no representativo, no se pueden realizar inferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, todos los objetivos propuestos se cumplieron y se obtuvo una muestra considerable para la realización de la estadística planteada.

Se recomienda al hospital establecer un sistema de manejo de datos que incluya un software que facilite el almacenamiento y búsqueda de datos de los pacientes atendidos en dicha casa de salud. Además, se recomienda realizar un seguimiento a los pacientes que fueron dados de alta para identificar qué consecuencias post infección se presentaron en los pacientes, mediante la evaluación de la función pulmonar a corto plazo y mortalidad a largo plazo. Finalmente, insistir en las campañas de prevención del contagio del VIH y la importancia del TARV para evitar la progresión de la enfermedad y aparición de complicaciones.

Referencias Bibliográficas:

1. Lamas CC, Coelho LE, Grinsztejn BJ, Veloso VG. Community-acquired lower respiratory tract infections in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: predictors in a contemporary cohort study. *Infection*. diciembre de 2017;45(6):801-9.
2. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B. CD4+T Cells: Differentiation and Functions. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012:12.
3. Malinis M, Myers J, Bordon J, Peyrani P, Kapoor R, Nakamatzu R, et al. Clinical outcomes of HIV-infected patients hospitalized with bacterial community-acquired pneumonia. *Int J Infect Dis*. enero de 2010;14(1):e22-27.
4. Crothers K, Thompson BW, Burkhardt K, Morris A, Flores SC, Diaz PT, et al. HIV-associated lung infections and complications in the era of combination antiretroviral therapy. *Proc Am Thorac Soc*. junio de 2011;8(3):275-81.
5. Cillóniz C, García-Vidal C, Moreno A, Miro JM, Torres A. Community-acquired bacterial pneumonia in adult HIV-infected patients. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 5 de julio de 2018;1-10.
6. Sogaard OS, Reekie J, Ristola M, Jevtovic D, Karpov I, Beniowski M, et al. Severe bacterial non-aids infections in HIV-positive persons: incidence rates and risk factors. *J Infect*. mayo de 2013;66(5):439-46.
7. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group*. *N Engl J Med*. 28 de septiembre de 1995;333(13):845-51.
8. Barakat L, Juthani-Mehta M, Allore H, Trentalange M, Tate J, Rimland D, et al. Comparing clinical outcomes in HIV-infected and uninfected older men hospitalized with community-acquired pneumonia. *HIV medicine*. agosto de 2015;16(7):421-30.
9. Declercq S, De Munter P, Derdelinckx I, Verhaegen J, Peetermans WE, Vanderschueren S, et al. Characteristics, causes, and outcome of 54 episodes of bloodstream infections in a cohort of HIV patients. *Infectious Diseases*. 2 de septiembre de 2015;47(9):611-7.
10. Low A, Gavriilidis G, Larke N, B-Lajoie M-R, Drouin O, Stover J, et al. Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases: An*

Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 15 de junio de 2016;62(12):1595-603.

11. Nagappan V, Kazanjian P. Bacterial Infections in Adult HIV-Infected Patients. *HIV Clinical Trials*. 1 de agosto de 2005;6(4):213-28.

12. UNAIDS. UNAIDS. Report on the Global AIDS Epidemic. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2017;2-248.

13. Navin TR, Rimland D, Lennox JL, Jernigan J, Cetron M, Hightower A, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia among persons infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. enero de 2000;181(1):158-64.

14. Harboe ZB, Larsen MV, Ladelund S, Kronborg G, Konradsen HB, Gerstoft J, et al. Incidence and risk factors for invasive pneumococcal disease in HIV-infected and non-HIV-infected individuals before and after the introduction of combination antiretroviral therapy: persistent high risk among HIV-infected injecting drug users. *Clin Infect Dis*. 15 de octubre de 2014;59(8):1168-76.

15. Bhat J, Rao VG, Sharma RK, Muniyandi M, Yadav R, Bhondley MK. Investigation of the risk factors for pulmonary tuberculosis: A case-control study among Saharia tribe in Gwalior district, Madhya Pradesh, India. *The Indian Journal of Medical Research*. julio de 2017;146(1):97-104.

16. Schleicher GK, Hopley MJ, Feldman C. CD4 T-lymphocyte subset counts in HIV-seropositive patients during the course of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 de junio de 2004;10(6):587-9.

17. Feldman C, Anderson R. HIV-associated bacterial pneumonia. *Clin Chest Med*. junio de 2013;34(2):205-16.

18. Morris A, Crothers K, Beck JM, Huang L, on behalf of the American Thoracic Society Committee on HIV Pulmonary Disease. An Official ATS Workshop Report: Emerging Issues and Current Controversies in HIV-Associated Pulmonary Diseases. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 1 de marzo de 2016;8(1):17-26.

19. Figueiredo-Mello C, Naucier P, Negra MD, Levin AS. Prospective etiological investigation of community-acquired pulmonary infections in hospitalized people living with HIV. Zhang. C, editor. *Medicine*. enero de 2017;96(4):e5778.

20. Víctor Yuri Alcántara Lara, Nelson Cevallos. Correlación clínico, broncoscópica y patológica en pacientes con enfermedad pulmonar e infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1, de acuerdo al conteo de CD4 y al uso o no de tratamiento antirretroviral, en el hospital

Enrique Garcés desde Enero 2009 hasta abril 2016. [Quito, Ecuador]: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2017.

21. Delgado Ramos Fabrizio, Tahbub Kaissi Samer. Incidencia de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en el Hospital Militar H.D II "Libertad". [Internet]. [Guayaquil]: Universidad Católica Santiago de Guayaquil; 2015 [citado 9 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/574/1/T-UCSG-PRE-MED-29.pdf>
22. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. abril de 2015;40(4):277-83.
23. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 2: management strategies and new agents. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. mayo de 2015;40(5):344-52.
24. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas [Internet]. Ecuador. 2015 [citado 9 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post_t_es=ecuador&lang=es
25. Ministerio de Salud Pública. Gacetas Epidemiológica Ecuador SIVE – Alerta N° 004-2019. [Internet]. Gacetas Epidemiológicas. 2019 [citado 7 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/02/GACETA-GENERAL-SE-04-2019.pdf>
26. Grief SN, Loza JK. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Pneumonia. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 1 de septiembre de 2018;45(3):485-503.
27. Ministerio de Salud Pública. Gaceta Epidemiológica Ecuador SIVE – Alerta n° 52 [Internet]. Gaceta Epidemiológica Ecuador SIVE-ALERTA. 2019 [citado 6 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2013/02/GACETA-GENERAL-S52.pdf>
28. Munsiff SS, Alpert PL, Gourevitch MN, Chang CJ, Klein RS. A prospective study of tuberculosis and HIV disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1 de diciembre de 1998;19(4):361-6.
29. Zajac-Spychała O, Gowin E, Fichna P, Wysocki J, Fichna M, Kowala-Piaskowska A, et al. Pneumocystis pneumonia in children – the relevance of chemoprophylaxis in different groups of immunocompromised and immunocompetent paediatric patients. *Central-European Journal of Immunology*. 2015;40(1):91-5.

30. Iannella HA, Luna CM. Community-Acquired Pneumonia in Latin America. *Semin Respir Crit Care Med*. 13 de diciembre de 2016;37(06):868-75.
31. Mussini C, Galli L, Lepri AC, De Luca A, Antinori A, Libertone R, et al. Incidence, timing, and determinants of bacterial pneumonia among HIV-infected patients: data from the ICONA Foundation Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de julio de 2013;63(3):339-45.
32. Morris AM, Huang L, Bacchetti P, Turner J, Hopewell PC, Wallace JM, et al. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. agosto de 2000;162(2 Pt 1):612-6.
33. Kohli R, Lo Y, Homel P, Flanigan TP, Gardner LI, Howard AA, et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clin Infect Dis*. 1 de julio de 2006;43(1):90-8.
34. Asche C, McAdam-Marx C, Seal B, Crookston B, Mullins CD. Treatment costs associated with community-acquired pneumonia by community level of antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 de mayo de 2008;61(5):1162-8.
35. De Léotoing L, Yazdanpanah Y, Finkielsztejn L, Chaize G, Vainchtock A, Nachbaur G, et al. Costs Associated with Hospitalisation in Hiv-Positive Patients in France. *AIDS* [Internet]. 9000;Publish Ahead of Print. Disponible en:
https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/publishahead/Costs_Associated_with_Hospitalisation_in.97188.aspx
36. Mikkelsen E, Hontelez JAC, Nonvignon J, Amon S, Asante FA, Aikins MK, et al. The costs of HIV treatment and care in Ghana. *AIDS* [Internet]. 2017;31(16). Disponible en:
https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2017/10230/The_costs_of_HIV_treatment_and_care_in_Ghana.13.aspx
37. Bernabé KJ, Langendorf C, Ford N, Ronat J-B, Murphy RA. Antimicrobial resistance in West Africa: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 de noviembre de 2017;50(5):629-39.
38. Kejela T, Bacha K. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among primary school children and prisoners in Jimma Town, Southwest Ethiopia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 4 de junio de 2013;12:11.

39. Brugger SD, Frey P, Aebi S, Hinds J, Muhlemann K. Multiple colonization with *S. pneumoniae* before and after introduction of the seven-valent conjugated pneumococcal polysaccharide vaccine. *PLoS One*. 16 de julio de 2010;5(7):e11638.
40. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*. 10 de diciembre de 1981;305(24):1431-8.
41. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 3 de julio de 1981;30(25):305-8.
42. Barre-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy J-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol*. diciembre de 2013;11(12):877-83.
43. Kim T, Lee S-O, Hong H-L, Lee JY, Kim S-H, Choi S-H, et al. Clinical characteristics of hospital-onset *Pneumocystis pneumonia* and genotypes of *Pneumocystis jirovecii* in a single tertiary centre in Korea. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:102.
44. Olsen S-R, Long R, Tyrrell G, Kunimoto D. Induced sputum for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: Is it useful in clinical practice? *Canadian Respiratory Journal : Journal of the Canadian Thoracic Society*. 2010;17(4):e81-4.
45. Damtie D, Yismaw G, Woldeyohannes D, Anagaw B. Common opportunistic infections and their CD4 cell correlates among HIV-infected patients attending at antiretroviral therapy clinic of Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Research Notes*. 2013;6:534-534.
46. Escribano P, Marcos-Zambrano LJ, Peláez T, Muñoz P, Padilla B, Bouza E, et al. Sputum and bronchial secretion samples are equally useful as bronchoalveolar lavage samples for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in selected patients. *Medical Mycology*. 1 de abril de 2015;53(3):235-40.
47. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, Glassroth J, Browdy BL, Rosen MJ, et al. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study cohort. *Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group*. *Am J Respir Crit Care Med*. enero de 1997;155(1):72-80.
48. Brink AJ, van Wyk J, Moodley VM, Corcoran C, Ekermans P, Nutt L, et al. The role of appropriate diagnostic testing in acute respiratory tract infections: An antibiotic stewardship strategy to minimise diagnostic uncertainty in primary care. *SAMJ: South African Medical Journal*. 2016;106:554-61.

49. Einarsdóttir HM, Erlendsdóttir H, Kristinsson KG, Gottfredsson M. Nationwide study of recurrent invasive pneumococcal infections in a population with a low prevalence of human immunodeficiency virus infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 de septiembre de 2005;11(9):744-9.
50. Boyles TH, Brink A, Calligaro GL, Cohen C, Dheda K, Maartens G, et al. South African guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. *J Thorac Dis*. junio de 2017;9(6):1469-502.
51. Munier A-L, de Lastours V, Porcher R, Donay J-L, Pons J-L, Molina J-M. Risk factors for invasive pneumococcal disease in HIV-infected adults in France in the highly active antiretroviral therapy era. *Int J STD AIDS*. 27 de marzo de 2014;25(14):1022-8.
52. Jordano Q, Falco V, Almirante B, Planes AM, del Valle O, Ribera E, et al. Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 1 de junio de 2004;38(11):1623-8.
53. 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*. junio de 2014;43(6):1698-708.
54. Head BM, Trajtman A, Rueda ZV, Vélez L, Keynan Y. Atypical bacterial pneumonia in the HIV-infected population. *Pneumonia*. 2017;9:12.
55. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J*. marzo de 2012;39(3):730-45.
56. Sandkovsky U, Sandkovsky G, Suh J, Smith B, Sharp V, Polsky B. Legionella pneumonia and HIV: case reports and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS*. junio de 2008;22(6):473-81.
57. Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease. *J Pathol*. enero de 2015;235(2):229-41.
58. Salami AK, Olatunji PO, Oluboyo PO, Akanbi AA 2nd, Fawibe EA. Bacterial pneumonia in the AIDS patients. *West Afr J Med*. marzo de 2006;25(1):1-5.
59. Rezza G, Andreoni M, Dorrucchi M, Pezzotti P, Monini P, Zerboni R, et al. Human herpesvirus 8 seropositivity and risk of Kaposi's sarcoma and other acquired immunodeficiency syndrome-related diseases. *J Natl Cancer Inst*. 1 de septiembre de 1999;91(17):1468-74.

60. Lawani M, Morris A. The respiratory microbiome of HIV-infected individuals. Expert review of anti-infective therapy. agosto de 2016;14(8):719-29.
61. Hodille E, Badiou C, Bouveyron C, Bes M, Tristan A, Vandenesch F, et al. Clindamycin suppresses virulence expression in inducible clindamycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Annals of clinical microbiology and antimicrobials. 20 de octubre de 2018;17(1):38-38.
62. Mulu W, Yizengaw E, Alemu M, Mekonnen D, Hailu D, Ketemaw K, et al. Pharyngeal colonization and drug resistance profiles of *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Haemophilus influenzae* among HIV infected children attending ART Clinic of Felegehiwot Referral Hospital, Ethiopia. PLOS ONE. 10 de mayo de 2018;13(5):e0196722.
63. Chew KW, Yen IH, Li JZ, Winston LG. Predictors of Pneumonia Severity in HIV-Infected Adults Admitted to an Urban Public Hospital. AIDS Patient Care and STDs. mayo de 2011;25(5):273-7.
64. Madeddu G, Laura Fiori M, Stella Mura M. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. Curr Opin Pulm Med. mayo de 2015;16(3):201-7.
65. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 1 de marzo de 2007;44 Suppl 2:S27-72.
66. Lim WS, Smith DL, Wise MP, Welham SA. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together. BMJ open respiratory research. 13 de mayo de 2015;2(1):e000091-e000091.
67. Busi Rizzi E, Schininà V, Bordi E, Buontempo G, Narciso P, Bibbolino C. HIV-Related Bronchopulmonary Infection by *Pseudomonas aeruginosa* in the HAART Era: Radiological Findings. Acta Radiologica. 1 de enero de 2016;47(8):793-7.
68. Roy P, Sahni AK, Sriram R, Subramanian S. *Sporotrichum pruniosum* causing a rare invasive infection in an immunocompromised patient. Medical Journal Armed Forces India. 71:S456-9.
69. Burgos Aragequateréz D, Berdasquera Corcho D, Pomier Suarez O, Roig Álvarez T, Sarria Castro M. Alteraciones pulmonares en el paciente VIH/sida: aspectos clínicos-diagnósticos y de respuesta terapéutica. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2015;61:0-0.

70. Perello R, Miro O, Marcos MA, Almela M, Bragulat E, Sanchez M, et al. Predicting bacteremic pneumonia in HIV-1-infected patients consulting the ED. *Am J Emerg Med.* mayo de 2010;28(4):454-9.
71. Albrich WC, Madhi SA, Adrian PV, van Niekerk N, Telles J-N, Ebrahim N, et al. Pneumococcal colonisation density: a new marker for disease severity in HIV-infected adults with pneumonia. *BMJ Open.* 2014;4(8):e005953.
72. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Singh N, Mishra N, Khilnani GC, et al. Guidelines for diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults: Joint ICS/NCCP(I) recommendations. *Lung India: official organ of Indian Chest Society.* 2012;29(Suppl 2):S27-62.
73. Melhuish A, Lewthwaite P. Natural history of HIV and AIDS. *Medicine.* 1 de junio de 2018;46(6):356-61.
74. Donati KDG, Tumbarello M, Tacconelli E, Bertagnolio S, Rabagliati R, Scoppettuolo G, et al. Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on the Incidence of Bacterial Infections in HIV-Infected Subjects. *Journal of Chemotherapy.* 1 de enero de 2003;15(1):60-5.
75. Pakhale S, Mulpuru S, Verheij TJM, Kochen MM, Rohde GGU, Bjerre LM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 9 de octubre de 2014;(10):CD002109.
76. Siemieniuk RAC, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 6 de octubre de 2015;163(7):519-28.
77. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 de septiembre de 2012;(9):CD007498.
78. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurenson IF, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1 de abril de 2016;62(7):817-23.
79. Mane A, Gujar P, Gaikwad S, Bembalkar S, Gaikwad S, Dhamgaye T, et al. Aetiological spectrum of severe community-acquired pneumonia in HIV-positive patients from Pune, India. *The Indian journal of medical research.* febrero de 2018;147(2):202-6.
80. Grau I, Pallares R, Tubau F, Schulze MH, Llopis F, Podzamczer D, et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in

patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* 11 de julio de 2015;165(13):1533-40.

81. Nunes MC, Madhi SA. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 1 de febrero de 2012;8(2):161-73.

82. Waweru P, Anderson R, Steel H, Venter WDF, Murdoch D, Feldman C. The prevalence of smoking and the knowledge of smoking hazards and smoking cessation strategies among HIV- positive patients in Johannesburg, South Africa. *S Afr Med J.* 30 de septiembre de 2013;103(11):858-60.

83. Chowers M, Regev-Yochay G, Mor O, Cohen-Poradosu R, Riesenber K, Zimhony O, et al. Invasive pneumococcal disease (IPD) in HIV infected patients in Israel since the introduction of pneumococcal conjugated vaccines (PCV): Analysis of a nationwide surveillance study, 2009–2014. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2 de enero de 2017;13(1):216-9.

84. Congreso Nacional. Ley Orgánica de la Salud. Capítulo II p. 2.

85. Chang, C. Reglamento de Proyectos en Investigación de Salud. Acuerdo Ministerial No. 66.

86. Gautam H, Bhalla P, Saini S, Uppal B, Kaur R, Baveja CP, et al. Epidemiology of opportunistic infections and its correlation with CD4. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* diciembre de 2009;8(6):333-7.

87. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* noviembre de 2016;68(11):1057-65.

88. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of hiv infection in adults: 2016 recommendations of the international antiviral society–usa panel. *JAMA.* 12 de julio de 2016;316(2):191-210.

89. Abioye AI, Soipe AI, Salako AA, Odesanya MO, Okuneye TA, Abioye AI, et al. Are there differences in disease progression and mortality among male and female HIV patients on antiretroviral therapy? A meta-analysis of observational cohorts. *AIDS Care.* 2 de diciembre de 2015;27(12):1468-86.

90. Teeraananchai S, Kerr S, Amin J, Ruxrungtham K, Law M. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Medicine.* 1 de abril de 2017;18(4):256-66.

91. Brambilla AM, Castagna A, Nocita B, Hasson H, Boeri E, Veglia F, et al. Relation between CD4 cell counts and HIV RNA levels at onset of

opportunistic infections. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de mayo de 2001;27(1):44-8.

92. Wunderink RG, Landmeier MW. Community Acquired Pneumonia. En: Hyzy RC, editor. *Evidence-Based Critical Care: A Case Study Approach* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 181-8. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-43341-7_20

93. Sergio F, Pallecchi L, Landini G, Di Maggio T, Cariani L, Blasi F, et al. Antimicrobial activity of N-acetylcysteine against *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* complex grown in planktonic phase and in biofilm. *Eur Respir J*. 1 de septiembre de 2017;50(suppl 61):PA3318.

94. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis*. 1 de enero de 2005;40(1):100-7.

95. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet J-C, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2 de marzo de 2002;359(9308):753-9.

96. Almeida A, Boattini M. Community-Acquired Pneumonia in HIV-Positive Patients: an Update on Etiologies, Epidemiology and Management. *Curr Infect Dis Rep*. enero de 2017;19(1):2.

97. GLIMP Investigators, Gramegna A, Blasi F, Di Pasquale MF, Aliberti S, Sotgiu G, et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. 23 de agosto de 2018 [citado 2 de diciembre de 2019]; Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy723>

Anexo 1. Ficha técnica de recolección de datos

Código	Edad	Género (M/F)	CD4	Carga viral	Resultado de cultivos	Antibióticos	Síntomas	TARGA
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								

Anexo 2. Esquema de tabulación de datos

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V		
1	Código	Edad	Género		CD4	Carga viral	Resultado de cultivo						Antibiograma				Síntomas respiratorios				TARGA		
			Masculino	Femenino			Streptococcus pneumoniae	Haemophilus influenzae	Staphylococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa	Mycoplasma pneumoniae	Klebsiella pneumoniae	Atípicos	Sensible	Resistente	Tos	Fiebre	Expectoración	Diseña	Insuficiencia respiratoria	Si	No	
3																							
4																							
5																							
6																							
7																							
8																							
9																							
10																							
11																							
12																							
13																							
14																							
15																							
16																							
17																							
18																							
19																							
20																							
21																							
22																							

Anexo 3. Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	AÑO 2018											
	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Elaboración del perfil de trabajo de titulación	■											
Solicitud de permiso al hospital	■	■										
Elaboración de Anteproyecto		■	■	■								
Presentación de Anteproyecto					■							
Recolección de datos									■	■		
Procesamiento de datos										■	■	
Análisis estadístico de los datos										■	■	
Presentación de primer borrador de Tesis											■	
Presentación de segundo borrador de Tesis + entrega de empastado, 2 anillados y CD membretado.												■



Guayaquil, 18 de abril del 2018

Dra. Johanna Macero Gualpa
Director Técnico
Hospital de Infectología Dr. José Rodríguez Maridueña



De mis consideraciones:

Yo, Srta. **KARLA LILIANA ROBLES VELASCO**, portadora de cédula de identidad No. **0930775861**, estudiante de sexto año de la carrera de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, con código estudiantil No. **2013101075**, me dirijo a usted mediante la presente carta para solicitar su autorización para realizar el trabajo de titulación "Prevalencia de infecciones oportunistas diagnosticadas por cultivo microbiológico en pacientes VIH ingresados con neumonía en el Hospital de Infectología Dr. José Rodríguez Maridueña en el período 2015 – 2018".

Todas las actividades desarrolladas serán supervisadas y llevadas a cabo bajo la tutoría de la Dra. **MARCIA MAGDALENA APOLO MATAMOROS**, coordinadora del área de cuidados intensivos del presente hospital.

Agradeciendo de antemano la atención a la presente.

Srta. Karla Robles Velasco
Estudiante

Dra. Marcia Apolo M.
MÉDICO INTENSIVISTA
REGISTRO SANITARIO # 5139
FOLIO 0028

Dra. Marcia Apolo M.
Medico Intensivista

