

# Análisis del ratio arteria pulmonar - aorta como factor pronóstico de mortalidad en población infectada por el VIH

*Analysis of the pulmonary artery to aorta ratio  
as a prognostic factor of mortality in an HIV - infected population*

**Francisco Fanjul<sup>1</sup>, Gloria Sampériz<sup>2</sup>, Melchor Riera<sup>1</sup>**

1. Unidad de enfermedades infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Espases. Palma

2. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

## Correspondencia

Francisco Fanjul  
Unidad de enfermedades infecciosas  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Universitario Son Espases  
Carretera de Valldemossa, 79. 07010 - Palma  
E-mail: ffanjul@gmail.com

Recibido: 8 - I - 2018

Aceptado: 23 - III - 2018

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.33.02.11

## Resumen

**Antecedentes:** La prevalencia de enfermedad pulmonar crónica obstructiva (EPOC) e hipertensión pulmonar (HTP) en pacientes infectados por el VIH es elevada. En pacientes con EPOC el ratio arteria pulmonar-aorta (AP:A)  $\geq 1$  podría ser un marcador diagnóstico de HTP y pronóstico de mortalidad e ingresos, sin embargo este ratio no ha sido estudiado en población infectada por el VIH.

**Objetivos:** Valorar el ratio AP:A como predictor de mortalidad o ingreso en una cohorte de pacientes infectados por el VIH.

**Materiales y métodos:** Estudio de cohorte prospectiva incluyendo una muestra aleatorizada de pacientes infectados por el VIH con edad 40-69 años, estables clínicamente y sin antecedentes de cardiopatía, nefropatía o hepatopatía avanzada. Se realiza TC torácico de alta resolución con cálculo de ratio AP:A, estimación del enfisema cuantitativo, pruebas funcionales respiratorias. Se realiza análisis estadístico de la relación entre AP:A y mortalidad mediante curva COR y análisis de supervivencia multivariante de Cox.

**Resultados:** Se incluyen 187 pacientes, con seguimiento medio de 7.65 años, mortalidad observada de 18.8 /1000 pacientes-año. El 22.36% de los pacientes presentaban EPOC. El ratio AP:A medio fue  $0.83 \pm 0.11$ , el 4,3% de pacientes presentó ratio  $\geq 1$  y no se apreciaron diferencias en función de mortalidad ni en la muestra global ni en subgrupo de pacientes con EPOC. En el análisis de supervivencia solo la DLCO y la presencia de diabetes resultaron significativas.

**Conclusiones:** El ratio AP:A no resulta un marcador pronóstico de mortalidad o ingreso hospitalario.

**Palabras clave:** VIH, EPOC, hipertensión pulmonar, ratio arteria pulmonar aorta.

## Abstract

**Background:** Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary hypertension (PH) is high in HIV-infected patients. Pulmonary artery to aorta (PA:A) ratio  $\geq 1$  has been proposed as diagnostic of PH and predictive of mortality and hospitalary admissions in COPD patients. Up to date this ratio has not been validated in HIV-infected populations.

**Objective:** To assess PA:A ratio predictive role of mortality and admissions in a HIV-infected sample.

**Methods:** Prospective cohort study including a randomly selected sample of adult HIV- infected patients aged 40-69 and clinical stable excluding those with heart, liver or renal advanced disease. Patients underwent high resolution CT chest scan with quantitative emphysema measure and PA:A estimation and lung function tests. Statistical analysis included ROC curve and Cox multivariate survival regression to analyze PA:A ratio predictive capacity.

**Results:** We included 187 patients, 7.65 years mean followup and mortality rate of 18.8/1000 patients-year. 22.36% of the patients had COPD. Mean PA:A ratio was  $0.83 \pm 0.11$ , 4.3% had  $\geq 1$  ratio. No ratio differences were observed in patients according to mortality or COPD. In multivariate survival analysis only DLCO and diabetes were associated with mortality.

**Conclusions:** PA:A ratio is not predictive of mortality or hospital admissions in a sample of HIV infected patients.

**Keywords:** HIV, COPD, Pulmonary Hypertension, Pulmonary artery to aorta ratio.

## Introducción

En los últimos 15 años la progresiva mejoría de los tratamientos antirretrovirales y el mayor conocimiento de la infección por el VIH del que disponemos han tenido como consecuencia un envejecimiento progresivo de la población infectada convirtiendo lo que era una infección letal a corto-medio plazo por la aparición de infecciones oportunistas en una patología crónica.

Además de este envejecimiento, el mejor control inmunoviroológico ha provocado que, a diferencia de épocas anteriores a la llegada de los tratamientos de gran actividad, las causas actuales de muerte predominantes en los pacientes infectados por el VIH se acercan cada vez más a las esperables en población general.

En la actualidad, los eventos cardiovasculares incidentes, la patología pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las neoplasias están entre las primeras causas de mortalidad de pacientes infectados por el VIH en los países desarrollados.<sup>1</sup>

### Prevalencia de EPOC

La prevalencia de limitación al flujo aéreo reportada en estudios realizados en los últimos 10 años en poblaciones infectadas por el VIH es superior a la observada en población general. Estas diferencias de prevalencia han sido publicadas de manera consistente en estudios realizados tanto de poblaciones estadounidenses como europeas e incluso cohortes locales en las que hemos observado prevalencias de EPOC de hasta un 25%.<sup>2,3</sup> Es por ello que en las últimas guías GOLD se considera por primera vez la infección por el VIH como un factor de riesgo en el desarrollo de EPOC.<sup>4</sup>

Es probable que la causa de esta diferencia no sea única y requiera un enfoque multifactorial. En primer lugar, la población infectada por el VIH tiene tradicionalmente una mayor prevalencia de tabaquismo y consumo de otros tóxicos lo que podría explicar al menos en parte las diferencias observadas entre poblaciones pero que no explica por qué incluso tras análisis multivariantes ajustados por tabaquismo y otros tóxicos la prevalencia continúa siendo superior en pacientes VIH.<sup>5</sup>

En segundo lugar, la inmunosupresión de los pacientes infectados por el VIH podría asociar una incidencia superior de infecciones en el tracto respiratorio que a su vez podrían suponer un daño a nivel del parénquima pulmonar y el tejido bronquial.

Sin embargo, la causa principal que probablemente explique en mejor medida las diferencias observadas, sea el estado proinflamatorio causado por la propia infección por el VIH. La inflamación continua desencadenada por la replicación viral (incluso de bajo grado en pacientes con cargas virales plasmáticas indetectables) provoca

una cascada inflamatoria con niveles elevados de citoquinas e interleuquinas y un viraje de la activación de los macrófagos con un aumento del daño tisular, siendo este un factor determinante en la aparición de áreas de enfisema.<sup>6</sup>

Esta hipótesis del estado proinflamatorio como causa principal de EPOC en pacientes VIH ayudaría también a explicar el por qué los pacientes infectados presenta una mayor sintomatología y alteración funcional que los pacientes no infectados.<sup>7</sup>

### Hipertensión pulmonar

Dentro de los pacientes con EPOC, la hipertensión pulmonar (HTP) supone un importante factor pronóstico de mortalidad. Numerosos estudios han determinado que presentar presiones pulmonares elevadas aumenta de manera significativa el riesgo de eventos cardiovasculares incidentes y muerte en población general.<sup>8</sup>

Tradicionalmente se ha considerado que la propia infección por el VIH podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de HTP aunque el mecanismo por el que esto sucedería, más allá de lo justificable por infecciones oportunistas, no es del todo conocido.

La principal limitación a la hora de estudiar la relación entre HTP e infección por el VIH, tanto a niveles de prevalencia como de etiopatogenia o desarrollo es la falta de estudios transversales actuales que ha tenido como consecuencia que las prevalencias aceptadas actualmente en la literatura hayan sido estimadas a partir de datos indirectos provenientes de estudios con claros sesgos de selección.

Uno de estos estudios, presentado por Zola *et al* en 2017, reportaba que hasta un 25% de los pacientes infectados por el VIH a los que se les realiza una ecocardiografía transtorácica presentaban signos de HTP.<sup>9</sup>

Otra importante limitación a la hora de establecer la prevalencia real de HTP en población VIH es la dificultad técnica del diagnóstico. La prueba considerada en la actualidad el patrón oro es el cateterismo derecho. Sin embargo, dada la naturaleza invasiva de la misma, se han establecido criterios de screening por ecocardiografía transtorácica (ETT) como primer paso diagnóstico al tratarse de una prueba no invasiva.<sup>10</sup>

Conviene recordar que la ETT presenta algunas limitaciones cuando se utiliza con este fin. En primer lugar requiere una ventana acústica correcta, algo que puede resultar complicado conseguir en pacientes obesos o con hiperinsuflación importante, ambos escenarios frecuentes en pacientes afectados de EPOC.<sup>11</sup>

En segundo lugar, requiere la presencia de una insuficiencia mitral que permita estimar presiones pulmonares.

Por todo ello se comprende que, cuando se correlacionan los datos de presiones calculadas por ETT con datos obtenidos mediante estimación intervencionista, los resultados no sean óptimos. Esto ha generado en los últimos años una búsqueda de métodos alternativos, fiables y no invasivos de estimación de HTP.<sup>12</sup>

### Papel del ratio Arteria pulmonar - aorta

Recientemente se han publicado varios estudios analizando el papel diagnóstico del ratio entre arteria pulmonar y aorta (AP:A) en la HTP. Las principales ventajas que ofrece este método diagnóstico son la reproducibilidad de la medida, la no necesidad de intervencionismo y la posibilidad de realizar la medida en tomografías torácicas realizadas por cualquier otra causa al no precisar para ello parámetros o condiciones de configuración especiales, lo que diferencia esta medida de otras como la estimación de calcio coronario que precisan protocolos específicos para su estimación.

Atendiendo a los estudios publicados, el ratio AP:A podría resultar un mejor estimador de la HTP que la ETT al haber demostrado correlaciones superiores a las obtenidas mediante ETT en poblaciones seleccionadas.<sup>13</sup> Paralelamente, el ratio AP:A ha demostrado ser también predictor de agudizaciones graves, eventos cardiovasculares incidentes o mortalidad en dichas poblaciones.<sup>13-15</sup>

Hasta el momento, el papel del ratio AP:A como factor diagnóstico y pronóstico se ha validado en poblaciones de pacientes con EPOC moderado-grave (Estadaje GOLD II-IV), en pacientes con neumatía intersticial y en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción preservada.<sup>13-16</sup>

Este valor pronóstico no parece mantenerse cuando se analiza el ratio en población general como demostró el estudio Rotterdam realizado en una muestra de adultos de edad avanzada.<sup>17</sup>

Ningún estudio ha analizado el posible papel del AP:A en una población de pacientes infectados por el VIH, que podrían probablemente beneficiarse especialmente del mismo al presentar más agudizaciones de EPOC, eventos cardiovasculares o incidencia de neoplasias que la población general.

Con el objetivo de establecer la posible utilidad del ratio AP:A en una población de pacientes infectados por el VIH realizamos este trabajo que procedemos a describir a continuación.

## Hipótesis y objetivos

### Hipótesis

El ratio AP:A podría ser un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes infectados por el VIH.

### Objetivos

El objetivo principal del estudio sería analizar el papel del ratio AP:A como factor pronóstico de mortalidad.

Los objetivos secundarios del trabajo serían establecer la utilidad del ratio AP:A como factor pronóstico de ingreso hospitalario o incidencia de neoplasia pulmonar

## Material y métodos

### Diseño, población y muestra

Estudio de longitudinal prospectivo de cohorte incluyendo pacientes adultos infectados por el VIH. La cohorte CISEPOC se reclutó en 2008-2009 y está formada por una muestra aleatoria de 285 pacientes representativa de los pacientes seguidos en consultas del Hospital Universitario Son Espases.

Los criterios de inclusión fueron: Edad 40-69 años, firma del consentimiento informado y estabilidad clínica en el momento de inclusión. Los pacientes eran excluidos si presentaban cualquiera de los siguientes criterios:

- Insuficiencia renal cardiaca o hepática (Child-C) grave
- Infección oportunista en los 30 días previos
- Antecedentes de cirugía de resección pulmonar
- Estar recibiendo tratamiento quimioterápico, interferón, inmunosupresores o corticoides sistémicos en el momento de inclusión
- Embarazo
- Índice de Karnofsky <70

Los pacientes incluidos han realizado seguimiento activo cada 4-6 meses. A fin de realizar este estudio, establecimos como punto final de seguimiento el 31-Junio de 2017.

### Pruebas realizadas

Se realizó en todos los pacientes a su inclusión en la cohorte tomografía computarizada torácica de alta resolución (cortes de 2mm, colimación 64\*0,65 mm, 120 kV y 220 mAs en un TC de 64 cortes Philips Brilliance CT), pruebas de función pulmonar que incluían pletismografía, medición de la capacidad de difusión de CO y test broncodilatador, analítica de sangre, cuestionarios estandarizados (mMRC, cuestionario St. George) y test de la marcha de seis minutos de acuerdo a estándares internacionales.

Se registraron variables epidemiológicas, clínicas y asociadas a la infección por el VIH incluyendo recuento CD4 nadir, poblaciones linfocitarias con recuento de CD4, CD8 y su cociente, determinación de carga viral de VIH en suero, coinfección por VHC, estadio clasificatorio del CDC, antecedentes de infección por *Pneumocystis jirovecii* y tuberculosis.

Los pacientes continuaron seguimiento en consultas siendo visitados cada 4-6 meses a criterio de su médico

responsable. Se registraron de manera retrospectiva al finalizar el seguimiento el número de ingresos hospitalarios en 5 años, incidencia de neoplasias de pulmón, incidencia de eventos cardiovasculares, fallecimientos y causa de los mismos.

### Cálculo del enfisema cuantitativo

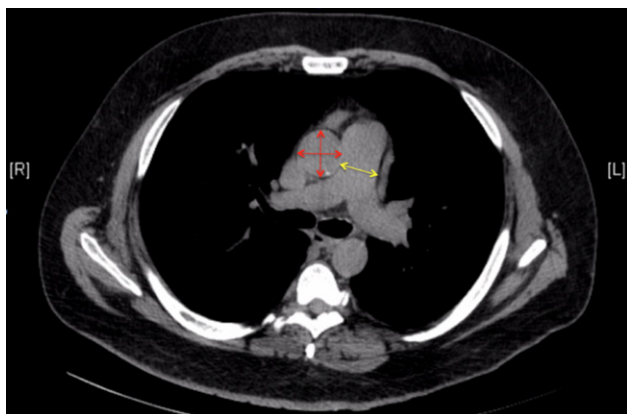
De acuerdo a la literatura vigente, se calculó el grado de enfisema mediante determinación por software propietario (AutoQUANT, Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) de las áreas con captación atenuada por debajo de  $-950$  HU (%LLA).

### Cálculo del ratio AP: A

Se realizó el cálculo del ratio AP: A en todos los pacientes incluidos en el estudio de casos y controles que tuvieran realizado un TC torácico en el momento de la inclusión en la cohorte. El cálculo fue realizado por un investigador cegado al resto de variables clínicas o de desenlace de los pacientes. Una muestra de las estimaciones fueron confirmadas por un segunda revisor también ciego al resto de información.

Para la realización del cálculo se aplicó el protocolo de Wells que consiste en medir diámetros aórticos y de arteria pulmonar al nivel de la bifurcación de ésta. La estimación de la medida aórtica se hace mediante la media de dos diámetros perpendiculares realizada en el mismo nivel. La **figura 1** representa un ejemplo de dichas mediciones en un TC incluido en el estudio.

**Figura 1:** Ejemplo de corte de tomografía en el que se realizan las mediciones. Puede apreciarse la bifurcación de la arteria pulmonar a dicho nivel y el corte transversal de aorta. La estimación del ratio se realiza mediante la medición de diámetros aórticos (rojo) y de arteria pulmonar (amarillo). En el caso de la aorta el valor utilizado es la media de dos diámetros perpendiculares.



### Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) según su distribución mientras que las categóricas se expresan como porcentajes. La comparación de características basales entre grupos se realiza mediante chi cuadrado, T de Student o U de Mann-Whitney en función de las características y distribución de la variable a comparar.

Realizamos un análisis de sensibilidad para el ratio AP:A en función de la variable dependiente exitus mediante estimación de punto óptimo de corte y cálculo del área bajo la curva en modelos de Característica Operativa del Receptor (Receiver Operating Characteristic: ROC).

Se realizó también análisis de supervivencia multivariado (Regresión logística de Cox con cálculo de HR) para estimación de riesgos en las variables explicativas a estudio.

En el modelo multivariado se incluyen las variables significativas en el análisis univariado así como variables consideradas importantes por la evidencia existente en la literatura.

### Consideraciones éticas

Este estudio ha sido aprobado por el comité de ética de las Islas Baleares. Todos los pacientes incluidos firmaron consentimiento informado.

## Resultados

### Población incluida

Se incluyen en este estudio 187 pacientes (total de pacientes con medidas del ratio AP:A disponibles). Las principales características de los pacientes se muestran en la **tabla I**. El tiempo medio de seguimiento fue de  $7.65 \pm 1.72$  años para un total de 1430 pacientes-año.

### Mortalidad y causas

Desde la inclusión en la cohorte hasta el 15/6/2017 se produjeron un total de 27 exitus (tasa: 18.88 fallecimientos por 1000 pacientes-año). Las causas de los mismos fueron: 12 neoplasias (5 pulmonares, 3 hepatocarcinomas, 2 colónicas, 2 pancreáticas), 3 eventos cardiovasculares, 3 causas infecciosas, 2 descompensaciones de cirrosis y 7 pacientes sin causa conocida.

### Prevalencia de EPOC

Se objetivó limitación al flujo aéreo en un total de 46 pacientes (24.47%) incluidos en este trabajo, sin diferencias significativas entre pacientes en función de ser exitus o no durante el seguimiento (26.9% vs 24.1%).

De los pacientes que cumplían criterios de EPOC tras prueba broncodilatadora (22.36%), su estadiaje de acuerdo a la clasificación GOLD sería de 52.2% estadio I, 47.8% estadio II, ningún paciente en estadios III-IV.

### Situación funcional basal

En el momento de inclusión se realizó a los pacientes test de la marcha de 6 minutos además de cuestionario de St. George de sintomatología respiratoria. El 65% de los pacientes incluidos superaban el 90% del valor estimado de referencia en metros en el test de la marcha y tan sólo un 25% de los pacientes presentaban valores superiores al 20% en el puntaje del cuestionario.

Tabla I: Características basales de los pacientes en el momento de inclusión en función de desenlace.

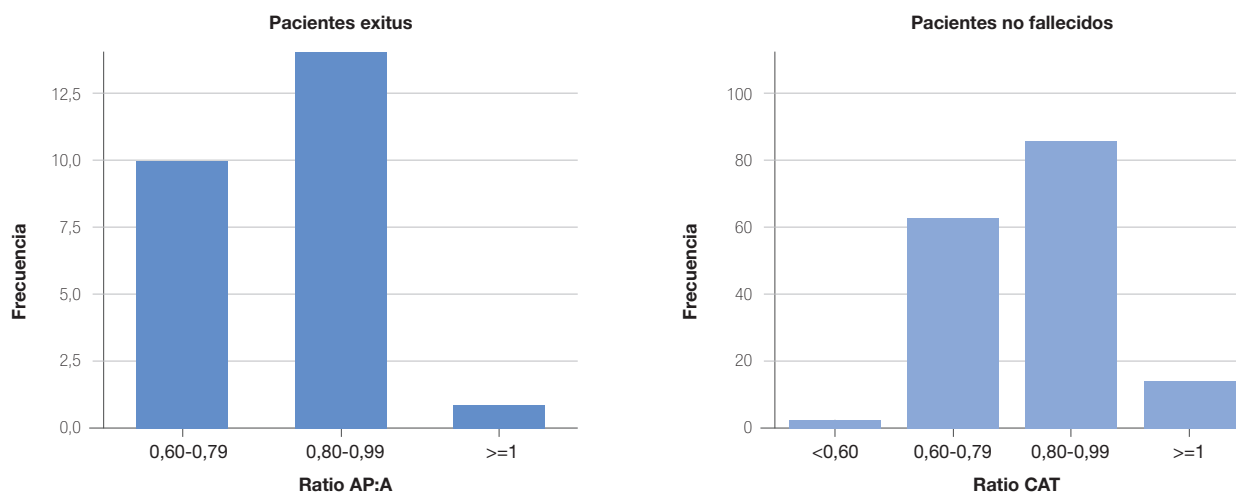
Variable	vivos n =160	exitus n= 27	p
Sexo (Hombres, %)	77.8%	92.6%	0.06
Edad (media $\pm$ DE)	48.92 $\pm$ 6.65	52.88 $\pm$ 7.11	0.07
Seguimiento (años) (media $\pm$ DE)	8.23 $\pm$ 0.38	3.96 $\pm$ 2.33	na
Tabaquismo (%)			
• activo	61.1%	76.92%	0.20
• previo	26.5%	18.51%	
• nunca fumador	12.3%	3.7%	
Consumo de cocaína/heroína (activo o previo, %)	45.1%	40.74%	0.54
Coinfección por VHC (%)	34%	44.4%	0.54
Hipertensión (%)	14.2%	18.5%	0.56
Diabetes (%)	12.3%	29.6%	0.03
Dislipidemia (%)	38.9%	48.1%	0.40
Índice de Masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) (media $\pm$ DE)	24.03 $\pm$ 3.84	24.34 $\pm$ 5.02	0.72
CD4 nadir (cels/ml), (mediana, RIQ)	259 (100-450)	235 (150-450)	0.30
CD4 basales (cels/ml), (mediana, RIQ)	541 (385-803)	430 (361-792)	0.07
cd4/cd8	0.77 $\pm$ 0.43	0.79 $\pm$ 0.51	0.88
Carga viral VIH <50 copias/ul (%)	90.12%	96.29%	0.39
Estadio CDC (%)			
• A	42%	44.4%	0.20
• B	29%	18.51%	
• C	29%	37.04%	
Enfisema cuantitativo (%) (mediana, RIQ)	0.16 (0.05-0.43)	0.22 (0.09-0.94)	0.25
Medida diámetro Aorta (mm) (media $\pm$ DE)	31.55 $\pm$ 3.82	32.39 $\pm$ 3.19	0.30
Medida diámetro pulmonar (mm) (media $\pm$ DE)	26.18 $\pm$ 3.44	25.78 $\pm$ 3.87	0.60
Ratio (media $\pm$ DE)	0.83 $\pm$ -0.11	0.79 $\pm$ -0.10	0.10
Test de la marcha de 6 m			
• Distancia (m) (media $\pm$ DE)	583.52 $\pm$ 65.34	570.22 $\pm$ 68.54	0.37
• % referencia (media $\pm$ DE)	93.90 $\pm$ 13.69	94.99 $\pm$ 13.34	0.72
Puntuación St. George (%) (mediana, RIQ)	6.15 (1.78-19.48)	13.7 (3.22-23.75)	0.04
FEV1/FVC (media $\pm$ DE)	75.42 $\pm$ 8.82	74.87 $\pm$ 11.01	0.77
DLCO (% sobre referencia) (media $\pm$ DE)	82.0 $\pm$ 16.16	69.34 $\pm$ 17.31	<0.01

### Ratio AP:A

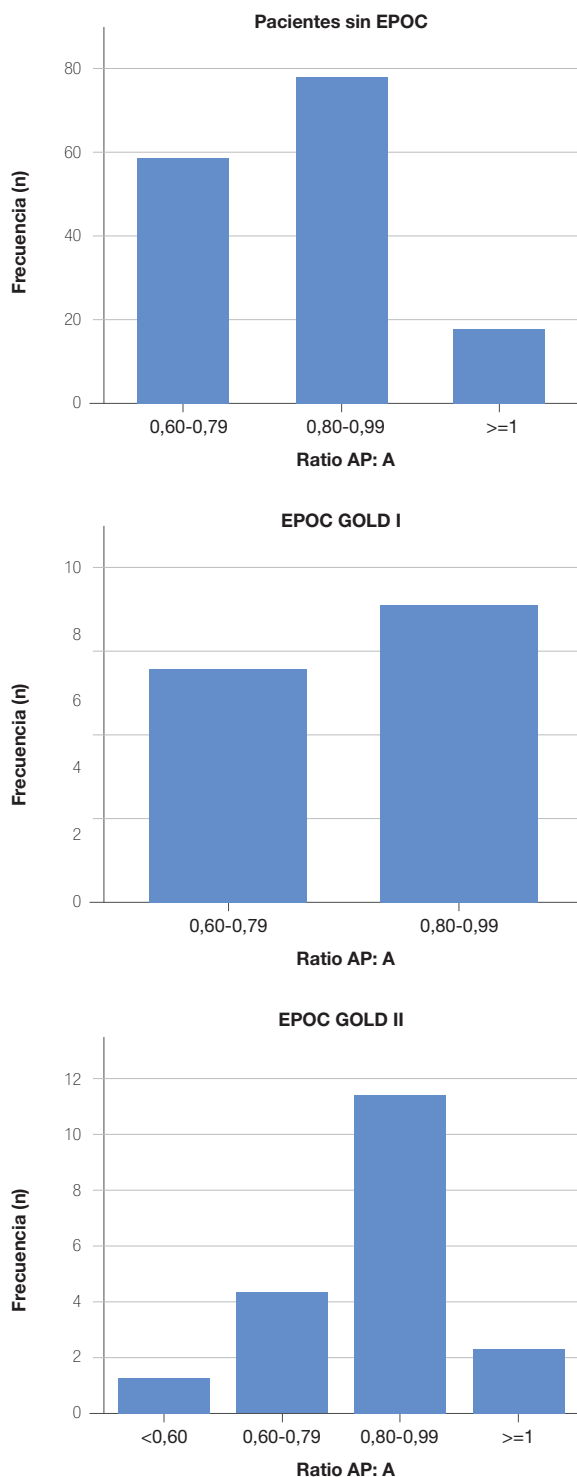
El ratio medio en la muestra de pacientes fue de  $0.83 \pm 0.11$  no encontrándose diferencias significativas pacientes en función de desenlace vital. El 8% de los pacientes incluidos presentaban un ratio  $\geq 1$  (punto de

corte considerado en la literatura como diagnóstico de HTP). En la **figura 2** se muestra el ratio estratificando por desenlace y por grado de EPOC de acuerdo a las guías GOLD.

Figura 2A: Histograma del Ratio AP:A en función de mortalidad



**Figura 2B:** Histograma del Ratio AP:A en función de presentar EPOC



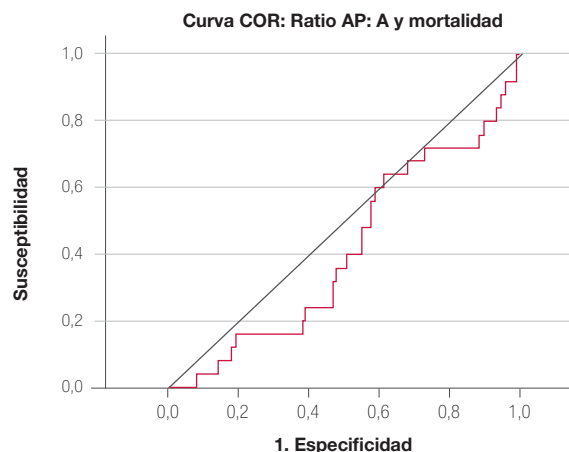
**Estimación del punto de corte ideal de AP:A**

Se realizó un análisis de sensibilidad y especificidad para intentar establecer un punto óptimo de corte del ratio AP:A en nuestra muestra completa en relación a mortalidad.

No encontramos ningún punto de corte para el que la sensibilidad y especificidad del ratio AP:A fuera superior al 60% en ambas. Estableciendo el punto de corte en

0.90 se obtenía una especificidad del 78% pero con una sensibilidad tan sólo del 16%. Así mismo, un corte establecido en el ratio >0.75 tendría una sensibilidad del 72% pero una especificidad del 24%. El modelo obtenía un valor de área bajo la curva de 0.41 (**Figura 3**), resultando ineficaz como predictor único de mortalidad.

**Figura 3:** Curva COR (Área bajo la curva de 0.41, p=0.15)



Realizamos posteriormente cálculo de curva ROC en el subgrupo de pacientes con EPOC sin encontrar diferencias respecto al modelo global (área bajo la curva 0.405). No realizamos subanálisis en función de clasificación GOLD al tener nuestro estudio un tamaño muestral insuficiente.

**Análisis de supervivencia multivariante de Cox**

Finalmente realizamos un análisis multivariado incluyendo como covariables aquellas que presentaron en el análisis univariado valores de p<0.10 o que hubieran sido descritas previamente como significativas en la literatura como relevantes. Utilizamos un modelo estadístico basado en la entrada condicional de variables con el que apreciamos que las únicas variables asociadas estadísticamente con la mortalidad en nuestro caso eran presentar diabetes (HR 2.61 IC 95%: 1.0.7-6.36, p=0.03) y tener DLCO inferiores (HR 0.95 IC95%: 0.93-0.98, p<0.01).

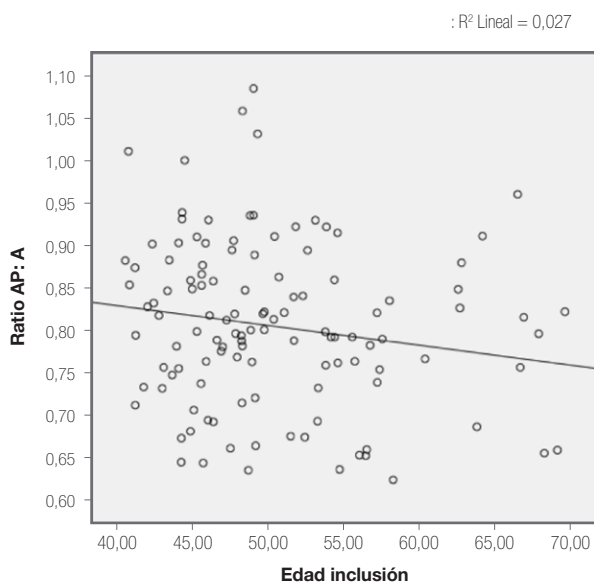
El ratio AP:A en nuestra muestra resultaba presentar un efecto protector con un HR una significación no estadística (**Tabla II**).

**Tabla II:** Datos de la regresión de Cox al mantener las variables significativas en multivariado e introducir la variable Ratio AP:A

	Sig.	HR	95,0% IC para HR	
			Inferior	Superior
Diabetes	,034	2,613	1,073	6,362
DLCO (%)	,000	,952	,929	,976
Ratio PA:A	,099	,043	,001	1,821

Este teórico efecto protector en nuestro modelo se justifica por una correlación inversa entre la edad de inclusión y el ratio AP:A, presentando los pacientes más jóvenes ratios superiores como puede verse en el diagrama de dispersión mediante regresión logística en la **figura 4**. Esta correlación obtenía un coeficiente de Pearson de  $-0.245$  ( $p=0.001$ )

**Figura 4:** Diagrama de dispersión de las variables Ratio AP: A y edad



### Análisis del ratio AP:A en objetivos secundarios del estudio

Durante el seguimiento se registraron 7 neoplasias de pulmón incidentes. Al comparar los ratios AP:A de los pacientes con neoplasia pulmonar versus aquellos pacientes que no la desarrollan no apreciamos diferencias significativas ( $0.78$  vs  $0.82$ ,  $p=0.27$ ).

Tampoco encontramos diferencias en el ratio de los pacientes en función de haber tenido o no ingresos hospitalarios en 5 años ( $0.83$  vs  $0.84$ ,  $p=0.73$ ).

### Discusión

Nuestro trabajo intenta valorar la posible utilidad del Ratio AP:A como marcador pronóstico en una cohorte de pacientes infectados por el VIH. A tenor de los resultados obtenidos, podemos concluir que en una muestra de pacientes de mediana edad como la nuestra no resulta un parámetro útil como marcador pronóstico de mortalidad.

No hemos podido establecer un punto de corte en el que los valores de sensibilidad y especificidad para la variable en estudio fueran aceptables. Tampoco hemos evidenciado un valor predictivo de mortalidad en nuestro

modelo multivariado de supervivencia. Estos resultados serían congruentes con los publicados en cohortes de población general sin enfermedades pulmonares o cardíacas avanzadas.

Posteriormente, en análisis post hoc hemos analizado la posible utilidad del Ratio AP:A en un subgrupo de pacientes con EPOC (incluyendo cualquier estadio de la enfermedad) sin obtener tampoco valores significativos predictivos a diferencia de cohortes publicadas en las que sí hallan estas relaciones. Creemos que en nuestro caso esto se justifica por el relativo bajo nivel de gravedad de EPOC presente en la muestra (ningún paciente en estadios III-IV de la clasificación GOLD) comparada con los estudios publicados hasta la fecha.

Tampoco hemos observado utilidad pronóstica para el desarrollo de neoplasias de pulmón ni el presentar ingresos hospitalarios en 5 años.

Destaca además en nuestro trabajo la baja proporción de pacientes con un Ratio AP:A  $\geq 1$ . Considerando que tradicionalmente este es el valor de corte propuesto como óptimo en el cribado de HTP podría deducirse que la prevalencia de HTP en nuestra muestra es baja. A favor de esta afirmación estaría que los pacientes incluidos en el estudio presentan una situación funcional relativamente conservada, algo poco probable si la prevalencia de HTP fuera similar a las cifras publicadas en la literatura del 25%.

Los datos obtenidos en el modelo multivariado de regresión respecto al papel pronóstico de la DLCO y la presencia de DM en nuestra cohorte son también congruentes con la literatura existente en este campo, así como la mayor mortalidad en función de edad y sexo masculino que en nuestro caso no ha alcanzado niveles significativos.

Ninguna variable relacionada con la infección VIH ha demostrado ser predictiva de mortalidad en nuestra cohorte en el análisis multivariado. Probablemente esto se deba al tipo de muestra incluida, con más de un 90% de los pacientes en estado de supresión virológica y con cifras de poblaciones linfocitarias de CD4 elevadas.

Conviene analizar finalmente las fortalezas y limitaciones de nuestro trabajo. Se trata de un estudio realizado en una muestra aleatorizada de pacientes infectados por el VIH, bien caracterizada a nivel clínico y con un correcto seguimiento. Las mediciones de la variable en estudio se han realizado por un único revisor cegado al resto de información clínica y todos los TC se han realizado utilizando el mismo equipo y protocolo. Con estas medidas creemos haber minimizado posibles sesgos de medida.

Las principales limitaciones de nuestro trabajo vienen devenidas de los criterios de inclusión y exclusión em-

pleados. Al haberse excluido inicialmente pacientes con cardiopatía, nefropatía o hepatopatía avanzadas hemos seleccionado una muestra en la que probablemente el valor del Ratio AP:A sea inferior a lo obtenido si se aplica sin estos criterios dado que es en esos subgrupos de pacientes en los que el Ratio AP:A es un mejor predictor de acuerdo a lo publicado hasta ahora.

Por ello no podemos descartar que en poblaciones selec-

cionadas de pacientes infectados por el VIH y comórbidos avanzados esta medida pudiera tener un valor pronóstico.

## Conclusiones

En nuestro estudio el ratio AP:A no ha demostrado ser predictor de mortalidad, ingresos hospitalarios a cinco años ni incidencia de neoplasias pulmonares en una población aleatorizada de pacientes infectados por el VIH.

## Bibliografía

1. Sara Croxford, Aileen Kitching, Sarika Desai, *et al.* Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*.2017; 2(1): e35-e46
2. Sampérez G, Guerrero D, López M, Valera JL, Iglesias A, Ríos A, *et al.* Prevalence of and risk factors for pulmonary abnormalities in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2014 15: 321–9
3. Pefura-Yone EW, Fodjeu G, Kengne AP, Roche N, Kuaban C. Prevalence and determinants of chronic obstructive pulmonary disease in HIV infected patients in an African country with low level of tobacco smoking. *Respir Med*. 2015;109(2):247-5
4. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. *Am J Respir Crit Care Med*. Published online January 27, 2017. <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201701-0218PP>. Accessed February 2, 2017
5. Triplette M, Brown ST, Goet MB. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality in HIV. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 13-16, 2017, Seattle. Abstract 658
6. Chung NPY, Ou X, Khan KMF, Salit J, Kaner RJ, Crystal RG. HIV Reprograms Human Airway Basal Stem/Progenitor Cells to Acquire a Tissue Destructive Phenotype. *Cell reports*. 2017;19(6):1091-100.
7. Triplette M, Attia E, Akgun K, Campo M, Rodriguez-Barradas M, Pivavath S, *et al.* The differential impact of emphysema on respiratory symptoms and six-minute walk distance in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 Jul 7
8. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, *et al.* Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *The European Respiratory Journal*. 2017;50(2):1700740.
9. Zola C, Koethe J.R., Xu M. Prevalence and prognostic impact of pulmonary hypertension in HIV-infected adults. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 13-16, 2017, Seattle. Abstract 621
10. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119.
11. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, *et al.* Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Patients with Advanced Lung Disease, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003 167(5): 735-40
12. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):603-14
13. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, Bhatt SP, Wille KM, Dransfield MT. CT Scan-Measured Pulmonary Artery to Aorta Ratio and Echocardiography for Detecting Pulmonary Hypertension in Severe COPD. *Chest*. 2014;145(4):824-32.
14. Rahaghi FN, Wells JM, Come CE, De La Bruere IA, Bhatt SP, Ross JC, *et al.* Arterial and Venous Pulmonary Vascular Morphology and Their Relationship to Findings in Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Smokers. *J Comput Assist Tomogr*. 2016; 40(6):948-52.
15. Wells JM, Iyer AS, Rahaghi FN, Bhatt SP, Gupta H, Denney TS, *et al.* Pulmonary artery enlargement is associated with right ventricular dysfunction and loss of blood volume in small pulmonary vessels in chronic obstructive pulmonary disease *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(4). pii: e002546
16. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Mamary AJ, *et al.* Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2012 6;367(10):913-21
17. Terzikhan N, Bos D, Lahousse L, Wolff L, Verhamme KMC, Leening MJG, *et al.* Pulmonary artery to aorta ratio and risk of all-cause mortality in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Respir J*. 2017; 15;49(6). pii: 1602168