



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS "ISMAEL  
COSIO VILLEGAS"

**"PREVALENCIA DE BACTERIAS E INTERVALO LIBRE DE INFECCIÓN EN  
EXACERBACION INFECCIOSA LEVE DE ENFERMEDAD PULMONAR  
OBSTRUCTIVA CRÓNICA"**

**TESIS DE POSTGRADO  
Para obtener el Título de:  
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA**

**Presenta  
DR. JOSÉ PADUA GARCÍA**

**Tutora: Dra. Alejandra Ramírez Venegas  
Neumóloga adscrita a la Clínica de EPOC y Tabaquismo  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"**

**Tutor: Dr. Rafael Hernández Zenteno  
Neumólogo adscrito al Departamento de Investigación en Tabaquismo y  
Clínica de EPOC  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"**



México, D.F., 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Jose Padua Garcia

FECHA: 19/08/08

FIRMA: [Signature]

**Dr Rogelio Pérez Padilla.  
Director General.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío  
Villegas".**

**Dr. Jorge Salas Hernández.  
Director de Enseñanza.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío  
Villegas".**

**Dra. Georgina Del Carmen Chi-lem.  
Subdirectora de Enseñanza.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío  
Villegas".**

**Dr. Juan Carlos Vázquez García.  
Profesor Titular del Curso de Neumología.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío  
Villegas".**

**Dra Alejandra Ramirez Venegas.  
Neumóloga adscrita al Departamento de Investigación en Tabaquismo y  
Clínica de EPOC.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío  
Villegas".  
Tutora de Tesis.**

**Dr. Rafael Hernández Zenteno.  
Neumólogo adscrito al Departamento de Investigación en Tabaquismo y  
Clínica de EPOC.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío  
Villegas".  
Tutor de Tesis.**

**PREVALENCIA DE BACTERIAS E INTERVALO LIBRE DE INFECCIÓN EN  
EXACERBACION INFECCIOSA LEVE DE ENFERMEDAD PULMONAR  
OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

**AUTORES**

**Dr. José Padua García**  
Residente de tercer año de Neumología  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".

**TUTORES DE TESIS**

**Dra Alejandra Ramírez Venegas**  
Neumóloga Adscrita al Departamento de Investigación en Tabaquismo y Clínica de EPOC.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".

**Dr. Rafael Hernández Zenteno**  
Neumólogo Adscrito al Departamento de Investigación en Tabaquismo y Clínica de EPOC.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS "ISMAEL COSIO  
VILLEGAS"**

**México, D.F., Agosto 2008**

---

**Dr. Rogelio Pérez Padilla**  
**Director General**  
**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**  
**"ISMAEL COSIO VILLEGAS"**

---

**Dr. Juan Carlos Vázquez García**  
**Profesor Titular del curso de Neumología**  
**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**  
**"ISMAEL COSIO VILLEGAS"**

---

**Dr. Jorge Salas Hernández**  
**Director de Enseñanza**  
**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**  
**"ISMAEL COSIO VILLEGAS"**

---

**Dra. Georgina Del Carmen Chi-lem.**  
**Subdirectora de Enseñanza**  
**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**  
**"ISMAEL COSIO VILLEGAS"**

---

**Dr. Rafael Hernández Zenteno**  
**Neumólogo Adscrito al Departamento de**  
**Investigación en Tabaquismo y Clínica de EPOC**  
**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**  
**"ISMAEL COSIO VILLEGAS"**  
**TUTOR**

## **DEDICATORIA**

A Paola, por compartir conmigo su vida, y por ser mi mayor motivación espiritual y profesional.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, por el cariño y apoyo incondicional en todo momento.

Dra Alejandra Ramirez Venegas.  
Departamento de Investigación en Tabaquismo y Clínica de EPOC.

Dr Rafael Hernández Zenteno.  
Departamento de Investigación en Tabaquismo y Clínica de EPOC.

Dra. María Candelaria Sánchez Romero.  
Departamento de Investigación en Tabaquismo y Clínica de EPOC.

Dr. Francisco Quiñón Falcóni.  
Laboratorio de Microbiología Clínica.

Dr Fulgencio Díaz Orrosteta  
Departamento de Investigación en Tabaquismo y Clínica de EPOC.

Y a todo el personal del Departamento de Investigación en Tabaquismo y Clínica de EPOC, que con su trabajo diario hacen posible la investigación clínica, y en particular la realización de ésta tesis.

## PREVALENCIA DE BACTERIAS E INTERVALO LIBRE DE INFECCIÓN EN EXACERBACIÓN INFECCIOSA LEVE DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

**INTRODUCCIÓN:** Las exacerbaciones en EPOC Clase Gold I-II son ocasionadas en un 50% por bacterias patógenas que, suelen ser: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella Catarrhalis*. Según lo observado en una serie de casos, el consenso mexicano de EPOC advierte el aislamiento de *P.aeruginosa* y *enterobacterias* en estadios tempranos de la enfermedad, a diferencia de lo que se ha publicado en la literatura internacional.

**OBJETIVOS:** Conocer la prevalencia bacteriana y el intervalo libre de infección en sujetos con exacerbación leve de EPOC en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

**MATERIAL Y METODOS:** Se incluyeron 93 pacientes con EPOC (VEF<sup>1</sup> postbroncodilatador de 81%) secundaria a tabaquismo ó biomasa. Todos los sujetos que presentaron exacerbación infecciosa leve según los criterios de Anthonisen, y pudieron dar muestra para cultivo de expectoración fueron incluidos. Se les dio seguimiento por vía telefónica durante 12 meses para identificar el periodo libre de infección en el primer año. A través de un modelo de regresión logística se buscaron factores asociados al aislamiento de enterobacterias y pseudomonas.

**RESULTADOS:** De enero de 2006 a enero de 2007 se incluyeron 93 pacientes con 134 exacerbaciones leves de etiología infecciosa: 50 mujeres (53.8%) y 43 hombres (46.2%), con una edad media de 69 ±8 años, y con un promedio del VEF<sup>1</sup> post-broncodilatador de 81% ±25%, relación VEF<sup>1</sup>/CVF de 53% ±15%. El 61.3% con EPOC secundario a tabaquismo, y el 38.7% con EPOC secundario a biomasa.

En el 51% de los cultivos no hubo desarrollo bacteriano, mientras que en el 49% sí hubo desarrollo. La frecuencia de las bacterias aisladas en los cultivos de esputo fue la siguiente:

Enterobacterias 20.10%, *Streptococo pneumoniae* 10.75%, *Moraxella catarrhalis* 10.75%, *Pseudomonas aeruginosa* 9.67%, *Haemophilus influenzae* 9.67%, Bacilos gram negativos no enterobacterias 2.15%, *Stafilococo aureus* 1.07%. El intervalo libre de infección promedio fue de 253 días. No hubo diferencias en la prevalencia de agentes infecciosos entre los pacientes con EPOC secundario a tabaquismo ó biomasa.

No hubo asociación entre la prevalencia de gérmenes y el grado de obstrucción. Se observó una tendencia más alta del índice de BODE en pacientes con cultivos positivos para enterobacterias y pseudomonas comparado con pacientes cuyos cultivos desarrollaron otras bacterias, sin ser significativo ( $P=NS$ ) ( $3.0 \pm 2$  puntos vs  $2.4 \pm 1.7$  puntos respectivamente). Se hizo un modelo de regresión logística con la edad, género, uso de oxígeno suplementario e índice de BODE sin encontrar factor(es) de riesgo significativos para el desarrollo de cultivo positivo o enterobacterias y pseudomonas. El intervalo libre de exacerbación en modelos de supervida de acuerdo al tipo de exposición, sí hubo cultivo positivo o no y si se aisló germen gram negativo o no, no influyeron en ello.

**CONCLUSIONES:** Aunque no se identificaron factores de riesgo para su desarrollo, se encontró una elevada prevalencia de enterobacterias y pseudomonas en exacerbaciones leves de EPOC en una cohorte representativa de la población mexicana. No se encontraron asociaciones entre el intervalo libre de infección con la presencia de enterobacterias ó pseudomonas en el cultivo de esputo, ó con el índice de BODE.

## INDICE

I.	Introducción.....	8
II.	Planteamiento del Problema.....	19
III.	Hipótesis de trabajo.....	19
IV.	Objetivos.....	19
V.	Justificación.....	20
VI.	Material y Métodos.....	21
VII.	Resultados.....	29
VIII.	Discusión.....	35
IX.	Conclusiones.....	38
X.	Referencias.....	40
XI.	Tablas y Gráficas.....	43
XII.	Anexos.....	56

## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1 EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL DE LA EPOC

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen 210 millones de personas en el mundo que padecen Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), de las cuáles 80 millones tienen EPOC moderado a grave, con una mortalidad superior a 3 millones de personas en el año 2005, que correspondió a un 5% de las defunciones globales.

Se conoce que el 90% de las muertes por EPOC ocurren en países en vías de desarrollo. La prevalencia mundial en personas mayores de 40 años es superior al 10%. Actualmente se considera la cuarta causa de muerte en países desarrollados, la primera por enfermedades respiratorias y para el año 2020 se advierte que pudiera representar la tercera causa de mortalidad a nivel mundial. Dicho incremento se debe a la epidemia de tabaquismo que estamos viviendo, la cuál cobró en el año 2007, la muerte de 5.4 millones de personas en todo el planeta, y se advierte que para el año 2015 el 75% de las muertes atribuidas al tabaquismo ocurrirán en países como México (en vías de desarrollo).<sup>1</sup>

El estudio PLATINO (proyecto latinoamericano de Investigación de Obstrucción Pulmonar) estimó una prevalencia de la EPOC del 8 al 20%, con un rango de 7.8% en mayores de 40 años en la Ciudad de México, hasta 19.4% en Montevideo, Uruguay. Sin embargo para mayores de 60 años la prevalencia se eleva a 18.4% en México y 32.1% en Uruguay.

En personas con un índice tabáquico mayor a 10 paquetes/año la prevalencia fue de 15.7% vs. 6.3% en fumadores con menos de 10 p/a. <sup>2</sup>

El impacto de la EPOC radica ser una causa de discapacidad, por su naturaleza irreversible y progresiva; Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de agudizaciones, EIEPOC (exacerbación infecciosa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica) las cuáles tienen efectos deletéreos en la función respiratoria de los pacientes, ya que se ha demostrado que disminuyen el VEF<sup>1</sup> (volumen espiratorio forzado del primer segundo), e incrementan el índice de BODE (body mass index, obstruction, dyspnea, exercise capacity); Ambos relacionados con una reducción en la calidad de vida y un aumento de la mortalidad. En promedio los pacientes con EPOC Clase Gold III tienen 2.5 exacerbaciones por año, y la recuperación funcional previa a la exacerbación, puede no llevarse a cabo, ó tardar meses en suceder. <sup>3</sup>

## **1.2 DEFINICIÓN DE EXACERBACION AGUDA DE EPOC**

La ausencia de criterios que definen una exacerbación infecciosa en EPOC ha requerido el trabajo conjunto de neumólogos de diferentes países para evaluar el estado de los pacientes durante una agudización y poder establecer una definición homogénea que ayude a valorar la respuesta al tratamiento; A partir de esta necesidad, es que nace la definición de Anthonisen y colaboradores en 1987. Actualmente se considera la más utilizada y sigue siendo la base para el desarrollo de nuevas definiciones. <sup>4 5 6</sup>

La definición de Anthonisen y cols., en 1987 ampliada por Seemungal, describe un aumento en la intensidad de la disnea basal, del volumen y el aspecto purulento de la expectoración. Aunque el propósito de tal definición nació para fines analíticos, actualmente se utiliza para definir el carácter infeccioso y clasificar la gravedad de las EIEPOC. La presencia de 2 o más síntomas es suficiente para iniciar tratamiento empírico con antibióticos, de preferencia posterior a la toma del cultivo de expectoración.

**Tipo 1.** Ocurre un aumento de la intensidad de la disnea basal, así como cantidad del esputo y aspecto purulento del mismo.

**Tipo 2.** Cuando dos de los síntomas previos están presentes.

**Tipo 3.** Cuando existe solo uno de los tres síntomas previos, más uno de los siguientes: infección de vías respiratorias superiores en los cinco días previos, fiebre sin otra causa. Incremento de tos ó sibilancias, aumento de la frecuencia respiratoria o cardíaca del 20% sobre la basal.

### **1.3 FUNCION RESPIRATORIA DURANTE EXACERBACIONES INFECCIOSAS DE EPOC**

A diferencia de lo que se creía en la década de los sesentas, ahora sabemos que las EIEPOC aceleran la disminución de la función respiratoria, se manifiestan con una declinación del VEF<sup>1</sup>, del Pico espiratorio forzado (PEF) y Capacidad vital forzada (CVF). Además el tiempo de recuperación es directamente proporcional al grado de disminución de la función respiratoria. <sup>7 8</sup>

La reducción del flujo pico espiratorio y el VEF<sup>1</sup> clínicamente significativas (>5% sobre el basal), así como el aumento de la tasa metabólica asociado a una respuesta inflamatoria sistémica permanente, son los principales mecanismos

en la génesis de la disnea en los pacientes; ésta reducción suele prolongar el tiempo de recuperación post-exacerbación, y participa en la sintomatología respiratoria más pronunciada durante las Infecciones de vías respiratorias altas de origen viral. <sup>9 10</sup>

Por otro lado, sabemos que la hipoxemia es un problema común durante las exacerbaciones, y el mecanismo responsable más importante es el desequilibrio entre ventilación / perfusión, al cuál contribuye una baja tensión de oxígeno en sangre venosa mixta, debido a un aumento en el consumo de oxígeno secundario al incremento del trabajo respiratorio y a una baja reserva cardíaca, que impide elevar el gasto cardíaco acorde a la demanda requerida. Por otro lado y especialmente en EPOC grave, el aumento de la resistencia en la vía aérea, aunado a la disminución de la relación inspiración / espiración permiten la generación de hiperinsuflación dinámica, que a su vez ocasiona disfunción de músculos respiratorios, falla de bomba ventilatoria, y clínicamente se manifiesta como un incremento del esfuerzo y del trabajo respiratorios. <sup>11 12</sup>

En el periodo posterior inmediato a una EIEPOC, también se han reportado cambios adaptativos respiratorios, como una relación directa entre el cambio del esfuerzo respiratorio y la disminución del consumo de oxígeno en reposo.

#### **1.4 ETIOLOGIA DE LAS EXACERBACIONES INFECCIOSAS DE EPOC**

En cuanto a la etiología de las exacerbaciones de EPOC, se reporta que el 50-75% se deben a un agente infeccioso, y en el 25 al 50% restante, el agente desencadenante no está bien definido. Sabemos que la contaminación ambiental, y la exposición a humos, vapores o polvos irritantes pueden encender la cascada de eventos que lleven al paciente a una exacerbación

aguda no infecciosa. Algunos estudios apuntan que el aumento del dióxido de sulfuro (SO<sub>2</sub>), dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), partículas con diámetro igual ó menor a 10µm, así como partículas de humo negro aumentan la mortalidad en pacientes con EPOC debido a causas de origen cardiovascular. Además son la causa del 6% al 9% de las admisiones hospitalarias al año en este grupo de pacientes.<sup>13</sup> Otras causas no infecciosas de exacerbación reportadas son insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, disrritmias, cáncer pulmonar, enfermedad trombo embólica venosa, falta de apego al tratamiento y transgresiones farmacológicas.<sup>14 15</sup>

La exacerbación infecciosa presenta un componente bacteriano sólo ó en combinación con virus en más del 50%, y el tipo de bacterias depende del grado de obstrucción al flujo aéreo, la presencia de comorbilidades y factores de riesgo para pseudomonas (Anexo 1). Algunas bacterias suelen colonizar las vías respiratorias inferiores, y en el contexto de un incremento de la carga bacteriana causan invasión e infección clínicamente manifiesta. Se ha reportado una asociación entre niveles elevados de IL-8 en esputo, carga bacteriana alta y una declinación del VEF<sup>1</sup>.<sup>16</sup>

Pseudomonas aeruginosa y enterobacterias (Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis, Serratia marcescens, citrobacter,) colonizan y ocasionan infecciones del tracto respiratorio inferior en pacientes con EPOC grave (Gold III-IV) con un VEF<sup>1</sup> (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo) igual o menor a 50% en enterobacterias y <35% en el caso de pseudomonas, además de patología bronquial estructural como bronquiectasias, antecedentes de uso de antibiocioterapia 15 días previos a la exacerbación, uso de esteroide sistémico

en los últimos 3 meses, cuatro ó más exacerbaciones en el último año, uso de ventilación mecánica invasiva, uso de oxígeno suplementario a domicilio, ingreso hospitalario el año previo, comorbilidades (diabetes, insuficiencia renal, cardíaca o hepática) y desnutrición.<sup>17 18</sup>

Es necesario mencionar que el consenso mexicano de EPOC en 2007 menciona la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en estadios tempranos de la enfermedad basado en una serie de casos, a diferencia de lo que se ha publicado en la literatura internacional. Sin embargo faltan más estudios al respecto para identificar las diferencias en el tipo de población bacteriana que ocasiona colonización e infección del tracto respiratorio inferior de los pacientes mexicanos con EIEPOC en estadios tempranos, así como determinar cuáles son los factores que predisponen a nuestra población a desarrollar infecciones por microorganismos patógenos no habituales en etapas tempranas de la EPOC, y en EIEPOC leves.<sup>19 20</sup>

El 30% de las exacerbaciones infecciosas están ocasionada por agentes virales, de los cuáles el más frecuente es Rhinovirus. El 20% restante se debe a bacterias atípicas como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y otras.

Se ha reportado que las exacerbaciones de origen bacteriano se acompañan de mayor inflamación local y sistémica, en comparación con las de origen no bacteriano. Aunque no se ha podido predecir qué pacientes desarrollarán exacerbaciones, se han podido identificar factores de riesgo como: mal apego al tratamiento, tabaquismo activo, síntomas persistentes y cambios en las características de la tos y expectoración, exacerbaciones previas, disminución

grave de VEF<sup>1</sup> (50%), colonización del tracto respiratorio superior e inferior por bacterias patógenas, y adición de nuevas cepas bacterianas.<sup>21 22</sup>

Un estudio señala que hasta el 25% de los pacientes con EPOC, tienen el tracto respiratorio inferior colonizado por bacterias patógenas durante periodos estables de la enfermedad; También menciona que durante las EAEPOC se produce sobrecrecimiento de la población de bacterias patógenas, así como aparición de *pseudomonas aeruginosa* en la vía aérea inferior, lo que se relaciona con la presencia de síntomas y desarrollo de exacerbación independientemente de la carga bacteriana, así como con progresión de EPOC debido a una declinación acelerada en la pérdida de la función respiratoria.

La coinfección entre Virus-bacterias se puede presentar hasta en el 23% de los casos, y se sugiere como una causa de mayor inflamación local en las vías aéreas y a nivel sistémico, así como la causante de una mayor caída del VEF<sup>1</sup> y de estancia hospitalaria más prolongada.<sup>23</sup>

Un estudio sobre prevalencia de microorganismos gramnegativos en pacientes con EAEPOC realizado en 2007 por Alamoudi y cols. en Arabia Saudita, reportó una elevada prevalencia de *M.catarrhalis* (25.12%), *pseudomonas aeruginosa* (12.2%) y *haemophilus influenzae* (11.5%). El estadio Gold de los pacientes previo a la exacerbación era avanzado y fué determinado por flujometría. Sin embargo creemos que existen otras poblaciones de países en vías de desarrollo en Latinoamérica, Africa y Asia en las que puede existir un incremento en la prevalencia de bacterias no habituales en exacerbaciones leves de pacientes con EPOC en estadios tempranos.<sup>24</sup>

## 1.6 GRAVEDAD DE EAEPOC

La gravedad de la exacerbación la podemos clasificar de acuerdo a la sintomatología y la respuesta a la terapéutica empleada según Anthonisen en:

1. **Leve:** Es Cuando existe un aumento de los síntomas respiratorios, que pueden ser manejados por el paciente incrementando la dosis de los medicamentos que habitualmente utiliza.
2. **Moderada:** Requiere uso de antibióticos y/o esteroides sistémicos.
3. **Grave:** amerita hospitalización del paciente.

Se estima una media de 3.43 exacerbaciones por año en la clase Gold III, y una media de 2.68 en clase Gold II. Los pacientes con Insuficiencia ventilatoria aguda secundaria a exacerbación de EPOC tienen una elevada tasa de readmisión hospitalaria, con una mortalidad de 20% a 60 días, 47% a 1 año y 49% 2 años. La causas más importantes de muerte en pacientes con EPOC son Insuficiencia respiratoria (>35%), y síndromes coronarios agudos, Insuficiencia cardíaca, tromboembolismo venoso y diarritmias. Niewoehner y cols. reportaron los siguientes factores predictores de exacerbación de EPOC: edad avanzada, tiempo de evolución de la EPOC, porcentaje del predicho del VEF<sup>1</sup>, tos productiva, uso de antibióticos o esteroides en el año previo, hospitalización por complicaciones relacionadas con la EPOC en el año previo, y uso de teofilina. Los mismos autores mencionan otros factores predictores de hospitalización: edad avanzada, porcentaje del predicho de VEF<sup>1</sup>, visita a urgencias en el año previo por complicaciones de la EPOC, comorbilidades cardiovasculares y uso de prednisona. Otros autores han reportado factores asociados a mortalidad durante una admisión hospitalaria por exacerbación:

Edad, signos de hipertrofia de ventrículo derecho, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica y VEF<sup>1</sup> bajo.<sup>25 26</sup>

El uso empírico de antibioticoterapia, sin establecer una causa bacteriana tiene implicaciones médicas y económicas, entre otras: El tratar exacerbaciones de origen no bacteriano con antibióticos selecciona resistencias, e impide la posibilidad de administrar tratamiento adecuado en otras causas de exacerbación no bacterianas. Los objetivos más importantes del tratamiento de los pacientes con EPOC están dirigidos a reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones por medio de la identificación del agente causal, con el objeto de ofrecer el antibiótico adecuado de acuerdo a la susceptibilidad y a las tasas de resistencia locales, reconociendo si existen factores de riesgo para bacterias patógenas menos comunes como pseudomonas y enterobacterias.<sup>27</sup>

#### **1.6 DIAGNÓSTICO DE EAEPOC DE ETIOLOGIA INFECCIOSA**

Existe controversia sobre el rol que juegan las bacterias aisladas en esputo durante las EAEPOC, y aquellas que se aíslan durante la EPOC estable. En ocasiones son las mismas, y se cree que esto es debido a alteraciones en la estructura antigénica de superficie bacteriana que permiten evadir los mecanismos de respuesta inmune del huésped, que previamente impedían se desarrollara la enfermedad, por lo que pasan de una fase de colonización a desarrollar infecciones recurrentes. Se ha demostrado que en pacientes con EPOC, la colonización por una cepa bacteriana nueva, aumenta 2 veces el riesgo de exacerbación.<sup>28</sup>

Por otro lado no se ha podido establecer un panel de marcadores biológicos que pueda discernir entre EPOC estable y EIEPOC, haciendo analogía a el equivalente del uso de troponinas en Infarto Agudo del Miocárdio (IAM).<sup>29</sup>

En la literatura mundial se señala la expresión de algunos marcadores séricos en EAEPOC como IL-6, TNF- $\alpha$ , leptina plasmática, fibrinógeno, proteína catiónica de eosinófilos, mieloperoxidasa, proteína C reactiva, amiloide A, copeptina, etc. En esputo y muestras de lavado broncoalveolar se encuentran elevados citocinas como IL-6, IL-8, CXCL8, endotelina-1, y hay predominio de neutrófilos, leucotrieno B4; No existen biomarcadores estandarizados y faltan estudios aleatorizados controlados para definir ó establecer el pronóstico de una exacerbación infecciosa bacteriana de la EPOC.<sup>30 31</sup>

Dentro de los estudios más importantes se encuentra el realizado por Yasuda y cols. En el cuál señala que los pacientes con EPOC presentan niveles más elevados de carboxihemoglobina que los controles sanos y durante las EAEPOC éstos niveles tienden a incrementarse aún más, producto de la gravedad en la respuesta inflamatoria sistémica y pulmonar, así como la producción de especies reactivas de oxígeno. Aunado a lo anterior el estudio de Franciosi y cols. Propone al dióxido de carbono y a la frecuencia respiratoria como marcadores de gravedad durante una exacerbación de EPOC de cualquier etiología, y refiere se deben explorar otros marcadores en el futuro a través de estudios longitudinales y modelos matemáticos que permitan validar el uso de los mismos.<sup>32 33</sup>

Stolz y cols. Demostraron que la elevación sérica de copeptina (precursor de vasopresina) en pacientes con EAEPOC es un factor de mal pronóstico y

predice falla al tratamiento a los 14 días y 6 meses ( $P < .0001$ ), así como hospitalización prolongada ( $P < .002$ ).<sup>34</sup>

Es importante señalar que los criterios de ingreso hospitalario en una exacerbación no se relacionan con la etiología que originó la misma, y sí lo hacen con la gravedad y progresión de la insuficiencia respiratoria, la falta de respuesta al tratamiento, la presencia de comorbilidades y la ausencia de cuidados adecuados extrahospitalarios.<sup>35</sup>

### 1.7 PERIODO LIBRE DE EXACERBACION

El intervalo libre de infecciones (ILI), se define como el tiempo en días desde la última dosis de antibiótico hasta la presentación de una nueva EIEPOC. El intervalo libre de enfermedad (ILE) difiere en que éste último puede ser ocasionado por otras causas no infecciosas. Los agentes que prolongan el ILI evitan admisiones hospitalarias, disminuyen los costos y la declinación de la función respiratoria, mejoran el estado de salud general de los pacientes y evitan los efectos adversos de la adición de antibióticos disminuyendo la tasa de resistencia local. Existe la hipótesis de que los pacientes con EPOC tienen colonización persistente por bacterias patógenas, aún después de recibir ciclos de antibioterapia, lo que puede ser causa de exacerbaciones intermitentes, sin excluir la participación de nuevos agentes.

Por otro lado estudios clínicos han demostrado que algunos antibióticos prolongan el ILE, aún cuando la etiología bacteriana de la exacerbación no se haya confirmado.<sup>36</sup>

No sabemos todavía si existen diferencias en el ILI, y el ILE de acuerdo a los agentes que ocasionen las EIEPOC. Pudiera pensarse que entre más virulenta

sea una bacteria y más deteriorados los mecanismos de respuesta del huésped menor será el ILI. Sin embargo no se ha demostrado nada al respecto.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hasta la fecha se cuenta con pocos estudios en población latinoamericana, sobre la prevalencia bacteriana durante exacerbaciones leves de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Además se desconoce el intervalo libre de infección y la relación que existe entre el ILI y el índice de BODE, así como la tasa de resistencias en pacientes del INER con EIEPOC.

## **III. HIPÓTESIS DESCRIPTIVA:**

Existe una elevada prevalencia de enterobacterias y pseudomonas en los pacientes con exacerbaciones leves de EPOC.

## **IV. OBJETIVOS**

### **a) Objetivo Primario**

1. Conocer la prevalencia bacteriana y el intervalo libre de infecciones de la cohorte de pacientes de la clínica de EPOC del INER, durante exacerbaciones leves de la enfermedad, de enero de 2006 a enero de 2007.

### **b) Objetivos Secundarios**

1. Comparar el ILI de los pacientes con enterobacterias y pseudomonas, vs aquellos con *S.pneumoniae*, *H.influenzae* y *M.catarrhalls*.

2. Comparar el índice de BODE de los pacientes con enterobacterias y pseudomonas vs aquellos con S.pneumoniae, H.influenzae y M.catarrhalis.
3. Determinar la relación del ILI con el índice de BODE en pacientes con EIPOC.
4. Describir la tasa local de resistencia antimicrobiana de los agentes infecciosos durante las exacerbaciones leves de EPOC.

## V. JUSTIFICACIÓN

El Consenso Mexicano de EPOC en 2007, advierte que ha habido un aumento de bacterias gram negativas durante las exacerbaciones leves de la EPOC en población mexicana (basado en serie de casos) y que se requieren estudios de prevalencia para confirmar la hipótesis señalada, los cuáles no se han llevado a cabo.

Las guías y documentos Internacionales sobre exacerbaciones de EPOC no contemplan la posibilidad de que durante las exacerbaciones ambulatorias, de EPOC se encuentren enterobacterias y pseudomonas como causantes de infección en población libre de otros factores de riesgo para las mismas.

La relación del intervalo libre de infección con el índice de BODE nos permitirá observar si existe un incremento en la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con mayor deterioro funcional, y si el deterioro funcional condiciona a su vez una mayor tasa de exacerbaciones.

El análisis sobre la tasa de resistencia y sensibilidad local, es un parteaguas para reconocer el uso indiscriminado de antibiología en forma empírica y diseñar nuevas estrategias terapéuticas basadas en cultivos y

sensibilidades locales de nuestros pacientes, hecho que debe impactar en la calidad de atención médica y abatir los costos económicos reduciendo los ingresos hospitalarios y la morbi-mortalidad de los enfermos.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **a) Diseño**

Aprobación por el Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" (INER).

El presente es un estudio prospectivo longitudinal de cohorte.

### **b) Participantes y Procedimientos**

Inicialmente se incluyeron 93 de 150 pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica secundaria a tabaquismo y biomasa, de la cohorte de pacientes del departamento de Investigación en Tabaquismo y Clínica de EPOC del INER, a partir de enero de 2006 a enero de 2007, con enfermedad estable y un promedio de VEF<sup>1</sup> postbroncodilatador de 61%. Se les dio seguimiento regular en la Clínica de EPOC del INER durante 12 meses desde la apertura de su expediente. En la primera consulta, en fase estable de la EPOC se realizó una historia clínica neumológica con particular interés en factores de riesgo para enterobacterias y pseudomonas, así como edad, género, factor de exposición (tabaco ó biomasa), Índice tabáquico e Índice de exposición a humo de leña, Índice de masa corporal, escala de disnea (MRC), espirometría con broncodilatador (con espirómetro volumétrico V<sub>máx</sub> Sensormedics® cumpliendo los criterios de calidad del estudio según ATS/ERS 2005), prueba de caminata de seis minutos, y telerradiografía de tórax

para descartar neumonía a todos los pacientes. Posteriormente se dio seguimiento por neumólogos de la Clínica de EPOC y tabaquismo del INER y se diagnóstico exacerbación leve infecciosa de EPOC si cumplía con dos o más criterios mayores, ó uno mayor y dos menores de Anthonisen, ó si el criterio clínico del neumólogo así lo consideraba, y si el manejo del paciente podía ser llevado en forma ambulatoria. Durante la exacerbación se citó a los pacientes para tomarles cultivo de expectoración que se envió inmediatamente al laboratorio de microbiología del INER siendo aceptado si cumplía con los criterios de Murray y Washington (<10 células epiteliales y > 25 polimorfonucleares). Se hizo contacto por vía telefónica para valorar la respuesta clínica al tratamiento, citar a los pacientes que requerían cambio en el esquema de antibióticos y para determinar el intervalo libre de infección a 12 meses.

**c) Historia Clínica, estudios de laboratorio, Imágen, espirometría y prueba de caminata de 6 minutos.**

De los 150 pacientes con EPOC leve a moderado y exacerbación leve, solamente se incluyeron en el estudio 93 que dieron muestras de expectoración para cultivo. Se obtuvo la siguiente información y estudios:

1. Género
2. Edad
3. Factor de Exposición ( tabaquismo ó biomasa) Índice tabáquico y/ó de exposición a humo de leña
4. Índice de masa corporal
5. Espirometría con broncodilatador (CVF, VEF<sup>1</sup> y Relación VEF<sup>1</sup>/CVF)

6. Prueba de caminata de seis minutos (distancia recorrida en metros)
7. Escala de Disnea (de acuerdo a Medical Research Council)
8. Índice de BODE
9. Cultivo de expectoración (criterios de murray y washington)
10. Resistencia y sensibilidad de los agentes aislados en cultivo de esputo
11. Intervalo libre de infección a partir de la última EIEPOC.
12. Telerradlografía de tórax

Todos los pacientes completaron el cuestionario sobre el intervalo libre de infección a 12 meses por vía telefónica, citando en la Clínica de EPOC del INER a los pacientes para confirmar la mejoría clínica ó hacer un cambio en el esquema inicial por presentar resistencia a los antibióticos inicialmente prescritos. Así como aquellos que desarrollaron síntomas compatibles con una nueva exacerbación infecciosa con objeto de realizar una nueva valoración clínica, tomar cultivo de expectoración y prescribir en caso necesario un nuevo régimen de antibioticoterapia.

#### **d) Criterios de Inclusión**

1. Pacientes con diagnóstico de EPOC provenientes de la clínica de EPOC y Tabaquismo del INER, en el periodo comprendido entre enero de 2006 a enero de 2007.
2. Pacientes con 2 ó más criterios mayores ó 1 mayor y 2 menores de Anthonisen que pudieran ser tratados en forma ambulatoria (EIEPOC leve).
3. Pacientes que pudieron lograr dar muestra para cultivo de expectoración (de acuerdo a los criterios de Murray y Washington).

**e) Criterios de Exclusión**

1. Pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión.
2. Pacientes con neumonía en cualquiera de sus presentaciones clínicas.
3. Pacientes que no desearon participar en el estudio.

**f) Variables**

**1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)**

**Definición conceptual:** De acuerdo a el último Consenso Mexicano para el Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC (2007), que la define como "Enfermedad inflamatoria, prevenible y tratable con efectos extrapulmonares significativos que pueden contribuir a la gravedad de los individuos. Su componente pulmonar se caracteriza por limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible y es usualmente progresiva. Esta limitación se asocia con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones y la vía aérea cuyos factores de riesgo más importantes son la exposición a partículas nocivas y gases, principalmente derivados del consumo de tabaco y exposición a biomasa".

**Definición Operacional:** pacientes con espirometría que muestra obstrucción al flujo aéreo postbroncodilatador sin reversibilidad significativa. Relación  $VEF_1/CVF < 0.70$  ó por debajo del límite inferior de la normalidad para su edad en > de 65 años.

1. **GOLD I:** VEF<sup>1</sup> > 80%
2. **GOLD II:** VEF<sup>1</sup> >50% < 80%
3. **GOLD III:** VEF<sup>1</sup> >30% < 50%
4. **GOLD IV:** VEF<sup>1</sup> >30% ó <50% con signos de Cor pulmonar y/o insuficiencia respiratoria (PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg)

2. **EPOC asociado a Tabaquismo:** Pacientes con diagnóstico de EPOC secundaria a tabaquismo, con un índice tabáquico igual o mayor a 10 paquetes/año.

3. **EPOC asociado a Biomasa:** Pacientes con diagnóstico de EPOC secundaria a exposición a humo de leña, carbón o petróleo igual o mayor a 100hrs/año.

4. **Exacerbación Infecciosa de EPOC (EIEPOC) Leve:** Según la clasificación de Anthonisen y cols. Propuesta en 1987 define a la exacerbación Infecciosa de la EPOC, como todo incremento de la disnea, aumento en la cantidad y consistencia de la expectoración y aspecto purulento del esputo. En caso de presentar 2 o más de los síntomas señalados, el paciente con EPOC deberá recibir antibióticoterapia (posterior a la toma de cultivo de expectoración), y se clasificará como exacerbación Infecciosa, y el carácter de leve se refiere a aquellos pacientes que solo

requieren incrementar las dosis de los medicamentos que habitualmente utilizan, y ser tratados en forma ambulatoria.<sup>37</sup>

#### **5. Cultivo de expectoración**

**Definición Conceptual:** Según los criterios de Murray y Washington la muestra de expectoración es representativa del tracto respiratorio inferior si cuenta con < de 10 células epiteliales y > de 25 polimorfonucleares.

**Definición Operacional:** Se refiere a la toma de una muestra de expectoración de preferencia al levantarse antes de lavarse la boca o ingerir alimentos, aclarando las secreciones provenientes del árbol traqueobronquial y depositandolas en un frasco estéril con objeto de tefirlas y sembrarlas para cultivo de bacterias en el laboratorio de microbiología del INER.

#### **6. Índice de BODE**

**Definición Conceptual:** Se define como una escala multidimensional de 10 puntos que califica cuatro variables durante la prueba de caminata de seis minutos: Índice de masa corporal, escala de disnea de acuerdo al Medical Research Council, grado de obstrucción al flujo aéreo y distancia recorrida en metros al caminar durante seis minutos. Fue validada desde 2004 en 625 pacientes con EPOC y se concluyó que la puntuación es directamente proporcional al riesgo de mortalidad, y que es mejor predictor de mortalidad que el VEF<sup>1</sup> aislado.

**Definición Operacional:** Se indicó prueba de caminata de seis minutos a todos los pacientes que pudieran realizarla y durante la misma se evaluó la escala de disnea MRC, y la distancia recorrida en metros durante seis minutos. Por otro lado se tomó el valor más alto del VEF<sup>1</sup> postbroncodilatador de la espirometría, y se calculó el índice de masa corporal con el peso y la talla. Posteriormente se obtuvo el índice de BODE de los pacientes que completaron la medición de las cuatro variables.

## **Variables**

### **7. Enterobacterias y pseudomonas**

**Definición Conceptual:** La Familia de Enterobacterias cae en el dominio de proteobacterias, clase gamaproteobacterias y el orden enterobacteriales. Son anaerobios facultativos, no formadores de esporas, gram negativos, fermentadores de glucosa y de otros azúcares, que reducen nitratos a nitritos y producen catalasa y con excepción de Pseudomonas no producen oxidasa. Se les denomina entéricos debido a que su principal hábitat, es el tracto gastrointestinal inferior de vertebrados e invertebrados. Se incluyen los siguientes géneros: Citrobacter, Edwardsiella, Enterobacter, Escherichia, Hafnia, Klebsiella, Morganella, Pantoea, Pseudomonas, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia, Shigella, y Yersinia.

*Pseudomonas aeruginosa* es la principal especie patógena de la familia pseudomonadaceae, y se identifica como un bacilo curvado, gram negativo de 1-3 µm y 0.5 a 1 µm de diámetro. Productor de pigmentos como plocianina, plocrubina, plocmelanina, plocverdina.

Producen también un aroma a uvas ó tortilla de maíz. Se le encuentra primariamente como patógeno nosocomial, y agente causal de infecciones graves de carácter intrahospitalario, así como en pacientes inmunocomprometidos (diabéticos, desnutridos, Fibrosis quística, con asistencia mecánica ventilatoria, neutropenia grave, bronquiectasias, uso de múltiples antibióticos y esteroides sistémicos por tiempos mayores a 15 días y 90 días respectivamente). Se conoce que hasta el 7% de los adultos sanos pueden ser portadores asintomáticos en faringe, mucosa nasal ó en piel, y hasta el 24% pueden eliminarla en heces.

**Definición Operacional:** Se refiere a la presencia de cualquier género de la especie de enterobacterias y/o pseudomonas aeruginosa en el cultivo de expectoración de los pacientes con exacerbación leve de EPOC.

#### **8. Intervalo libre de Infección**

**Definición Conceptual:** Se define como el tiempo entre la resolución de la exacerbación aguda de origen bacteriano demostrada por la mejoría de la sintomatología con o sin antibióticoterapia, y la presentación de nuevos síntomas compatibles con una nueva exacerbación infecciosa.

**Definición Operacional:** Se cuantificó en días a partir de que el paciente fue dado de alta por el neumólogo de la clínica de EPOC del INER, hasta el primer año posterior a la primera exacerbación. Se hizo contacto con los pacientes por vía telefónica para tal motivo.

#### **g) Análisis Estadístico**

El manejo de toda la información del grupo fue analizada con el programa SPSS versión 11. La estadística descriptiva incluyó los datos sociodemográficos y se obtuvieron promedios, desviaciones estándar y frecuencias. Se hizo análisis de regresión logística y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. El nivel de significancia clínica empleado fue  $P < 0.05$  en todo el análisis.

#### **h) Consideraciones Éticas**

Se solicitó la carta de consentimiento informado a todos los pacientes, explicando detalladamente su participación en el estudio, mismo que fue aprobado por el Comité de Bioética del INER.

### **VII. RESULTADOS**

El grupo de estudio consistió en una cohorte inicial de 150 pacientes con EPOC estable, a los cuáles se les dió seguimiento para identificar las exacerbaciones infecciosas leves, en el Departamento de Investigación en Tabaquismo y Clínica de EPOC del INER de enero de 2006 a enero de 2007; Se eliminaron 57 pacientes que no dieron muestra para cultivo de expectoración.

#### **CARACTERÍSTICAS GENERALES Y FUNCION RESPIRATORIA**

93 pacientes con un total de 134 EIEPOC leves.

Por género se reportaron un total de 50 mujeres (53.8%) y 43 hombres (46.2%), con una edad media de 69.51 años  $\pm 8.58$ . El promedio general del

Índice de masa corporal fue de 28.53 kg/m<sup>2</sup>, en pacientes con EPOC secundario a tabaquismo fue de 18kg/m, y en EPOC por biomasa de 29kg/m<sup>2</sup>. En cuanto a factores de exposición, tuvimos 57 pacientes (61.3%) con EPOC secundario a tabaquismo, con un índice tabáquico promedio de 28 ± 30.18 paquetes/año. En contraparte se encontraron 36 pacientes (38.7%) con EPOC secundario a biomasa, con un promedio de índice de exposición a humo de leña de 239 ± 143 horas/año.

En relación a la función respiratoria, el promedio del VEF<sup>1</sup> post-broncodilatador en porcentaje del predicho fue de 61% ±25.22%, con una relación VEF<sup>1</sup> / CVF de 54% ±15.67%. **(Cuadro 1)**

La distribución de los pacientes por Clase Gold fue la siguiente: Gold I, Gold II, Gold III y Gold IV. **(Cuadro 2)**

Encontramos que de acuerdo a los factores de exposición, los pacientes con EPOC secundario a tabaquismo tuvieron un VEF<sup>1</sup> promedio de 49 % ± 17.70 que denota una obstrucción grave al flujo aéreo, en comparación con aquellos con EPOC secundario a biomasa quienes a pesar del elevado índice de exposición a humo de leña mostraron un VEF<sup>1</sup> promedio de 79 ± 24.11, que denota una obstrucción leve.

El análisis de la función respiratoria en relación a los agentes bacterianos, nos permitió observar que los pacientes en quienes se cultivaron pseudomonas aeruginosa tuvieron un VEF<sup>1</sup> promedio de 55% ±27.11, mientras que en enterobacterias el VEF<sup>1</sup> fue de 57% ±25.87 y en el tercer grupo formado por S.pneumoniae, H.influenzae y M.catarrhalls fue de 57% ± 25.02. **(Cuadro 3)**

La distancia recorrida durante la prueba de caminata de seis minutos en promedio fue de 289 metros, y la escala de disnea MRC promedio fue de 1. De acuerdo al IMC, VEF<sup>1</sup>, Escala de disnea MRC y Distancia recorrida en seis minutos, el índice de BODE general en promedio fue de  $2.6 \pm 1.81$  puntos.

El índice de BODE fue más alto en pacientes con cultivos positivos para enterobacterias y pseudomonas, en comparación con pacientes cuyos cultivos desarrollaron otras bacterias, con un promedio de  $3.06 \pm 1.98$  puntos vs  $2.43 \pm 1.74$  puntos respectivamente. El valor de *P* no fue significativo en la relación del BODE con el tipo de microorganismos causantes de las exacerbaciones. Sin embargo lo anterior refleja un deterioro funcional más acentuado y relacionado con el incremento en el riesgo de mortalidad a un año en pacientes con infecciones por enterobacterias y pseudomonas. (Cuadro 4)

No se observaron diferencias significativas entre la exposición a tabaco ó biomasa y el índice de BODE. (Cuadro 5)

## **MICROBIOLOGÍA**

En cuanto al crecimiento de bacterias patógenas, encontramos que el 51% de los cultivos desarrollaron flora normal, mientras que el 49% tuvieron desarrollo de bacterias patógenas.

Cabe mencionar que en 12 pacientes (12.90%) con cultivo positivo se aisló más de una bacteria, 9 (9.67%) de los cuáles tuvieron 2 bacterias c/u y en 3 pacientes (3.22%) se aislaron 3 bacterias en c/u, para un total de 60 bacterias aisladas en 45 pacientes (45 cultivos). (Figura 1)

La frecuencia de las bacterias aisladas en los cultivos de esputo en orden decreciente fue la siguiente:

Flora normal 51%, Enterobacterias 20.40%, *Streptococo pneumoniae* 10.75%, *Moraxella catarrhalis* 10.75%, *Pseudomonas aeruginosa* 9.67%, *Haemophilus influenzae* 9.67%, Bacilos gram negativos no enterobacterias 2.15%, *Stafilococo aureus* 1.07%. Por lo tanto la presencia de enterobacterias y/o *pseudomonas* se encontró en el 30% de los cultivos. (Cuadro 6)

#### **Resistencia bacteriana**

De las 60 bacterias aisladas en 45 cultivos, se registró resistencia por lo menos a 1 antibiótico en 55 bacterias (91.66%), y sensibilidad a todos los antibióticos solo en 5 bacterias (8.33%).

#### ***S.pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.catarrhalis***

El 50% de *S.pneumoniae* fue resistente a penicilina, el 80% sensible a ceftriaxona y el 70% sensible a amoxicilina/ácido clavulánico. Mientras que *M.catarrhalis* y *H.Influenzae* fueron resistentes a penicilina en 100% y sensibles a ceftriaxona en el 100% de los casos. (Gráfica 1)

#### **Enterobacterias y *Pseudomonas***

En cuanto a las Enterobacterias: el 66% de *K.pneumoniae* fue resistente a cefalotina y amoxicilina/ácido clavulánico. *S.marcescens*, *E.cloacae*, *E.Coli* y *Citrobacter* resultaron resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico y cefalotina en el 100%, y todas las anteriores fueron sensibles a amikacina y cefepime en el 100% de los casos. *K.oxytoca* fue resistente a penicilina en el 100% y

resistente a amikacina y ceftriaxona en el 33% y a amoxicilina/ácido clavulánico y cefalotina en el 66% respectivamente.

En el caso de *P.aeruginosa* el 100% fue sensible a amikacina, cefepime y ceftazidima. (Gráfica 2)

#### **Otras bacterias**

El único *S.aureus* aislado (100%) fue resistente a oxacilina y sensible a vancomicina. *Achromobacter xylosoxidans* y *Acinetobacter baumannii* fueron sensibles en el 100% de los cultivos a cefepime y amikacina.

(Gráfica 3)

#### **Factores de riesgo para enterobacterias y pseudomonas**

De los factores de riesgo conocidos para desarrollar infecciones respiratorias por *pseudomonas aeruginosa* se encontraron las siguientes frecuencias: Uso de oxígeno suplementario a domicilio en 20 pacientes debido a obstrucción muy grave al flujo aéreo (20.4%), DM tipo 2 en 5 pacientes (5.7%), se identificaron bronquiectasias secundarias a EPOC por radiografías de tórax confirmadas por Tomografía de alta resolución en 3 pacientes (3.22%), y desnutrición en 1 paciente (1.07%) con un IMC de 11 kg/m<sup>2</sup>. No se presentaron casos de antecedente de uso de antibióticoterapia 15 días previos, esteroides sistémicos 3 meses previos u hospitalización en el año previo a la exacerbación. (Cuadro 7)

## **INTERVALO LIBRE DE INFECCIÓN**

El promedio general del intervalo libre de infección fue de 239 días, en pacientes con enterobacterias y pseudomonas de 225 días, y en el resto de los pacientes con otras bacterias (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *S.aureus*, bacilos gram negativos) de 271 días. (Gráfica 4)

El tiempo libre de infección a 365 días se presentó en 50 pacientes (53.70%), a 300 días en 4 pacientes (4.03%), a 280 días en 4 pacientes (4.03%), a 180 días en 9 pacientes (9.67%), a 150 días en 2 pacientes (2.15%), a 90 días en 7 pacientes (7.52%), a 60 días en 3 pacientes (3.22%), a 30 días en 7 pacientes (7.52%), a 15 días en 5 pacientes (5.37%). 2 pacientes fallecieron (mortalidad del 2.15%) en el transcurso del año posterior a la última exacerbación leve de EPOC, por lo que no se incluyeron en el análisis del tiempo libre de infección.

Se analizó la asociación del Intervalo libre de Infección con: Edad, Factor de exposición, Índice de Bode, VEF<sup>1</sup>, desarrollo de cultivo positivo y presencia de enterobacterias, sin ser clínicamente significativo ( $P= NS$ ). (Gráficas 5-8)

## VIII. DISCUSIÓN

En lo que se refiere a microbiología de las exacerbaciones de EPOC, el presente estudio demuestra claramente que existe una elevada prevalencia de enterobacterias y pseudomonas, presentes en el 25% de los cultivos de esputo durante las exacerbaciones infecciosas leves de EPOC. Aun cuando no fue uno de los objetivos del estudio, se hizo un análisis de regresión logística para identificar nuevos factores de riesgo diferentes a los ya descritos para el desarrollo de éstos patógenos, sin obtener resultados clínicamente significativos, hecho que nos obliga a continuar la búsqueda de otros factores relacionados con el desarrollo de enterobacterias y/o pseudomonas en exacerbaciones de la EPOC durante estadíos tempranos.

En el 25% de los cultivos encontramos microorganismos habituales en exacerbación infecciosa leve de EPOC leve y moderado, como: *S.pneumoniae*, *H.influenzae* y *M.catarrhalis*. El restante 50% lo constituyeron cultivos sin desarrollo de patógenos.

Solamente en cuatro de los veinte pacientes (20%) que requirieron oxígeno suplementario en su domicilio, (como parte del tratamiento de la EPOC) se cultivaron enterobacterias y/o pseudomonas. Mediante regresión logística se encontró que el uso de oxígeno suplementario fué el factor más importante, pero débilmente asociado a enterobacterias y/o pseudomonas ( $P=0.16$ ).

Se observó una elevada resistencia de enterobacterias a amoxicilina/clavulanato y cefalosporinas de primera generación, solamente *Citrobacter* presentó resistencia a cefalosporinas de cuarta generación. *S.aureus* fue resistente a oxacilina. Todas las enterobacterias y pseudomonas fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación excepto ceftazidima, y

sensibles a cefalosporinas de cuarta generación y ciprofloxacina. La base del tratamiento de los pacientes, por su carácter ambulatorio fueron fluoroquinolonas antipseudomonas.

El hecho de que las enterobacterias y pseudomonas tuvieran un espectro de resistencia limitado apoya la adquisición de los patógenos en un ámbito extrahospitalario, al mismo tiempo que permitió su tratamiento fuera del hospital.

*S.pneumoniae* mostró resistencia en más del 40% de los cultivos a amoxicilina clavulanato, la cuál consideramos elevada tratándose de bacterias extrahospitalarias sin esquemas previos de manejo, en estadios tempranos y grado leve de la exacerbación. *H.influenzae* y *M.catarrhalis* mostraron resistencia a amoxicilina clavulanato en el 57% de los cultivos.

#### **Características generales de los pacientes**

La distribución por género y edad fue equivalente, se trató a una población de adultos mayores (69.5 años), con una relación mujer : hombre de 1 : 1.

El índice de masa corporal global denota sobrepeso, sin embargo por factor de exposición es evidente el mayor desgaste y tendencia a la desnutrición de los pacientes con EPOC secundario a tabaquismo; Así como una tendencia al sobrepeso y obesidad en los que desarrollan la enfermedad por biomasa.

El factor exposicional desencadenante de la EPOC fue el tabaquismo en 61%, y biomasa en 38%, lo cuál es mayor que lo reportado en países desarrollados, en donde la frecuencia es de 90% para tabaquismo y 10% para biomasa. Lo anterior es propio de países en vías de desarrollo como México y la mayoría de países de centro y algunos de Sudamérica, India, Nepal, China, etc.

### Función pulmonar

El grado de obstrucción al flujo aéreo fue moderado en la mayoría de los pacientes. Existieron pacientes que se admitieron en límite de clase Gold II y evolucionaron a clase III en el transcurso del estudio, (probablemente por el deterioro funcional de las últimas exacerbaciones), por lo que se decidió que continuaran en el mismo. Uno de los resultados más importantes que arroja el estudio es que aquellos pacientes en quienes se cultivaron enterobacterias y pseudomonas tuvieron un grado de obstrucción al flujo aéreo moderadamente grave con un VEF<sup>1</sup> promedio de 57% y 54% respectivamente, al igual que el grupo de pacientes en quienes se aislaron S.pneumoniae, H.Influenzae y M.catarrhalis con un VEF<sup>1</sup> de 57%. Lo anterior refleja que el grado de obstrucción al flujo aéreo no fue un factor determinante de la presencia de enterobacterias y pseudomonas.

Los pacientes con EPOC secundario a tabaquismo presentaron una obstrucción más grave que aquellos con EPOC por biomasa. Se determinó mediante análisis de regresión logística la relación entre los factores de exposición y la presencia de enterobacterias sin encontrar diferencias significativas.

El índice de BODE promedio nos da un riesgo de mortalidad anual del 20% en nuestra población. Sin embargo aun cuando no fue clínicamente significativo, los pacientes con exacerbaciones por enterobacterias y pseudomonas tuvieron

un riesgo de mortalidad anual de acuerdo al índice de BODE, del 30%, siendo un 10% más alto que el promedio del grupo.

Uno de los objetivos secundarios fue comparar el índice de BODE en los pacientes con enterobacterias y pseudomonas en comparación con los pacientes que presentaron otras bacterias en los cultivos de esputo. Por lo tanto se hizo el análisis de regresión logística entre el BODE y el ILI, sin observar tampoco en estos rubros, diferencias clínicamente significativas.

#### **Intervalo libre de infección**

El intervalo libre de infección para enterobacterias y/o pseudomonas fue de 225 días, mientras que para el resto de las bacterias de 271 días. Aun cuando el resultado no fue significativo existe una diferencia de 46 días libres de infección en pacientes con cultivos positivos para bacterias distintas a enterobacterias y/o pseudomonas. Lo anterior traduce que el índice de BODE es más alto en pacientes que desarrollan EIEPOC por enterobacterias y/o pseudomonas pero no contribuye a disminuir el ILI.

## **X. CONCLUSIONES**

Existe una elevada prevalencia de enterobacterias y pseudomonas en pacientes que acuden al INER con exacerbaciones infecciosas leves de EPOC, sin factores de riesgo conocidos.

Aunque no fue clínicamente significativo, se observó: mayor índice de BODE, y mayor riesgo de mortalidad un año en pacientes con EAPOC por enterobacterias y/o pseudomonas. El Intervalo libre de infección fué de 239

días en los pacientes con exacerbaciones infecciosas leves de EPOC y no encontramos diferencias del ILI en relación al tipo de microorganismo causante de las exacerbaciones. Se necesitan más estudios aleatorizados y controlados para identificar la causa de la elevada prevalencia de enterobacterias y/o pseudomonas, así como los mecanismos que subyacen a la misma.

## XI. REFERENCIAS

- <sup>1</sup> <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>
- <sup>2</sup> Platino Project, 2002. Multi-Center Survey of COPD in Five Major Latin-American Cities; The "PLATINO" Survey; Proposal by Ana Menezes (on behalf of ALAT with support by Boehringer-Ingelheim).
- <sup>3</sup> Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update 2007).
- <sup>4</sup> Pauwels R. COPD exacerbations: The importance of a standard definition. *Respiratory Medicine* 2003; pp 1-9.
- <sup>5</sup> Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- <sup>6</sup> Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
- <sup>7</sup> Pathophysiology of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Alberto Papi, Fabrizio Luppi, Francesca Franco, and Leonardo M. Fabbri. *Proc Am Thorac Soc Vol 3*. pp 245-251, 2006.
- <sup>8</sup> Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:347-360.
- <sup>9</sup> New Developments in the pathogenesis of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, Sanjay Seth, *Curr Opin Infect Dis* 17:113-119.2004.
- <sup>10</sup> Role of nontypeable *Haemophilus influenzae* in exacerbations and progression of chronic obstructive pulmonary disease. Nader Eldika and Sanjay Seth. *Curr Opin Pul Med* 2006 12: 118-124.
- <sup>11</sup> Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55:114-120.
- <sup>12</sup> Impact of Acute Exacerbations on the Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Sanjay Sethi, MD and Douglas B. *Clin Pulm Med* 2005;12: S16-S18.
- <sup>13</sup> Victor M. Pinto-Plata, Systemic cytokines: Clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD, *Chest* 2007;131:37-43.
- <sup>14</sup> Bacterial infection and risk factors in outpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a 2-year prospective study. Alamoudi OS. *Respirology*. 2007 Mar;12(2):283-7.

- <sup>15</sup> A J White, S Gompertz and R A Stockley 8: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease • *Thorax* 2003;58:73-80.
- <sup>16</sup> Pseudomonal infections in patients with COPD: epidemiology and management. Lieberman D, Lieberman D. *Am J Respir Med.* 2003;2(6):459-68.
- <sup>17</sup> Role of nontypeable *Haemophilus Influenzae* in exacerbations and progresión of chronic obstructive pulmonary disease. Nader Eldika and Sanjay Sethi. *Curr Opin Pul Med* 2006 12: 118-124.
- <sup>18</sup> A J White, S Gompertz and R A Stockley 8: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease • *Thorax* 2003;58:73-80.
- <sup>19</sup> Pseudomonal infections in patients with COPD: epidemiology and management. Lieberman D, Lieberman D. *Am J Respir Med.* 2003;2(6):459-68.
- <sup>20</sup> Antoni Rosell, MD et-al. Microbiologic Determinants of Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Arch Intern Med.* 2006;166:891-897.
- <sup>21</sup> R. Wilson, Bacteria, antibiotics and COPD, *Eur Respir J* 2001; 17: 995–1007.
- <sup>22</sup> Alamoudi OS, Bacterial infection and risk factors in outpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a 2-year prospective study. *Respirology.* 2007 Mar;12(2):263-7.
- <sup>23</sup> Alberto Papi et-al, Infections and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severe Exacerbations *Am J Respir Crit Care Med* Vol 173. pp 1114–1121, 2006.
- <sup>24</sup> Consenso Mexicano de EPOC, NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX, Vol. 66(S2):S71-S76, 2007.
- <sup>25</sup> R Rodríguez-Roisin, COPD exacerbations · 6: Management, *Thorax* 2006;61:535-544.
- <sup>26</sup> Bradley S. Quon, Contemporary management of acute exacerbation of COPD: A systematic Review and Metaanalysis, *Chest* 2008;133:766-766.
- <sup>27</sup> Manejo de un paciente con EPOC inestable. Exacerbación leve, moderada y grave, *Neumología y Cirugía de Tórax, Vol. 66(S2):S64-S70, 2007*
- <sup>28</sup> Consenso Mexicano de EPOC, NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX, Vol. 66(S2):S71-S76, 2007.
- <sup>29</sup> B.R. Celli and P.J. Barnes, Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Eur Respir J* 2007; 29: 1224–1238.
- <sup>30</sup> John R. Hurst, Use of Plasma Biomarkers at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 174. pp 867–874, 2006.
- <sup>31</sup> Karin H. Groenewegen, Increased Systemic Inflammation Is a Risk Factor for COPD Exacerbations, *Chest* 2008;133:350-357.
- <sup>32</sup> Hiroyasu Yasuda, Increased Arterial Carboxyhemoglobin Concentrations In Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 171. pp 1246–1251, 2005.

---

<sup>33</sup> Luigi G Franciosi, Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease, *Respiratory Research* 2008, 7:74.

<sup>34</sup> Claudia G. Cote, Impact of COPD Exacerbations on Patient-Centered Outcomes, *Chest* 2007;131:698-704.

<sup>35</sup> Dennis E. Niewoehner, Risk Indexes for Exacerbations and Hospitalizations Due to COPD, *Chest* 2007;131:20-28.

<sup>36</sup> Sanford Chodosh, Clinical Significance of the Infection-Free Interval in the Management of Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest* 2005; 127:2231-2236.

<sup>37</sup> Sanjay Sethi, Impact of Acute Exacerbations on the Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Clin Pulm Med* 2005;12: S16-S18.

## XII. CUADROS Y GRÁFICAS

**Cuadro 1.** Características generales de los pacientes ( $n=93$ ) con exacerbación infecciosa leve de EPOC.

<b>Características</b>	<b>Pacientes (n) y Frecuencia (%)</b>
<b>Género</b>	
femenino	50 (53.8)
masculino	43 (46.2)
<b>Edad (media <math>\pm</math>DE)</b>	69.51 $\pm$ 8.58
<b>Tabaquismo</b>	57 (61.3)
Índice tabáquico (media $\pm$ DE)	28.39 $\pm$ 30.18
<b>Biomasa</b>	36 (38.7)
Índice de exposición a humo de leña (media $\pm$ DE)	239.10 $\pm$ 143.05
<b>VEF<sup>1</sup> (media % <math>\pm</math>DE)</b>	61% $\pm$ 25.22
<b>VEF<sup>1</sup>/CVF (media <math>\pm</math>DE)</b>	54% $\pm$ 15.67
<b>Índice BODE(media <math>\pm</math>DE)</b>	2.59 $\pm$ 1.81

**Cuadro 2.** Clasificación de EPOC en el estudio según Global Obstructive Lung Diseases (Gold)

<b>CLASIFICACION DE EPOC</b>	<b>PACIENTES (n) y FRECUENCIA (%)</b>
CLASE I	20 (22.7%)
CLASE II	38 (43.1%)
CLASE III	17 (19.3%)
CLASE IV	13 (14.7%)

**Cuadro 3.** Relación de VEF<sup>1</sup> según bacterias aisladas de pacientes con exacerbación leve infecciosa de EPOC

<b>Bacterias</b>	<b>Promedio Vef<sup>1</sup> (%) Desviación Estándar (±)</b>
<b>S.pneumoniae, H.Influenzae y M.catarrhalis</b>	57 (±25)
<b>Enterobacterias</b>	58 (±25)
<b>P.aeruginosa</b>	55 (±27)

Chi<sup>2</sup>

---

**Cuadro 4.** Relación del Índice de BODE con la presencia de enterobacterias y/ó pseudomonas en cultivo de expectoración y riesgo de mortalidad anual.

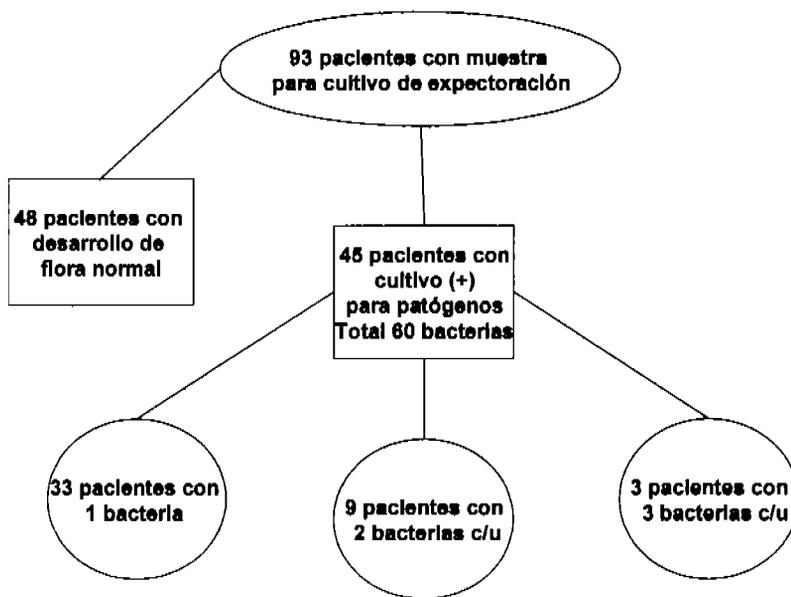
<b>Cultivos</b>	<b>Promedio Puntaje de BODE</b>	<b>Riesgo de mortalidad a 1 año</b>
<b>Sin Enterobacterias y/ó Pseudomonas</b>	<b>2.59</b>	<b>20%</b>
<b>Con Enterobacterias y/ó Pseudomonas</b>	<b>3.04</b>	<b>30%</b>

P= No Significativa

**Cuadro 5.** Relación de Edad, VEF<sup>1</sup>, Relación VEF<sup>1</sup>/CVF y el Índice de BODE con factores de exposición.

<b>Factor de Exposición</b>	<b>Tabaquismo Pacientes (n) y DE(±)</b>	<b>Biomasa Pacientes (n) y DE(±)</b>
Edad	57 68.46 (±9.38)	38 71.17 (±8.94)
VEF <sup>1</sup> %	54 48.71 (±17.70)	33 79.55 (±24.11)
VEF <sup>1</sup> /CVF	54 47.28 (±12.56)	33 64.67 (±14.42)
BODE	37 2.68 (±1.88)	19 2.42 (±1.74)

P= No Significativa

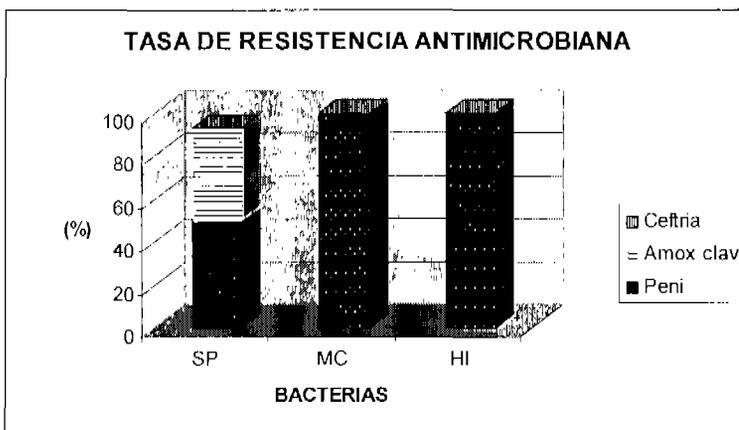


**Figura 1.** Algoritmo de la toma de cultivos de expectoración

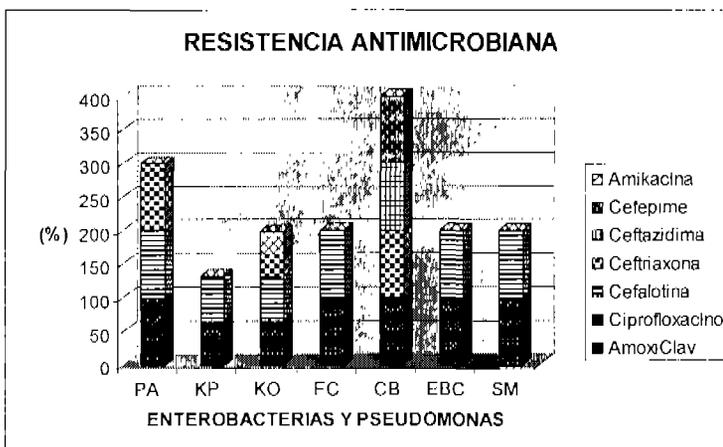
**Cuadro 6.** Frecuencia de bacterias patógenas aisladas en cultivos de expectoración durante la primera exacerbación ( $n=$  cultivos)

<b>Bacterias patógenas aisladas</b>	<b><i>n</i></b>	<b>%</b>
Streptococcus pneumoniae	10	10.67
Moraxella catarrhalis	10	10.67
Haemophilus influenzae	9	9.75
Pseudomonas aeruginosa	9	9.75
Serratia marcescens	5	5.37
Enterobacter cloacae	5	5.37
Klebsiella pneumoniae	3	3.22
Klebsiella oxytoca	3	3.22
Escherichia coli	2	2.15
Staphylococcus aureus	1	1.07
Achromobacter xylooxidans	1	1.07
Acinetobacter baumannii	1	1.07
Citrobacter	1	1.07
Flora normal	48	51
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>100</b>
Pseudomonas aeruginosa	9	9.75
Enterobacterias	19	20.40

### GRÁFICA 1-3. RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS

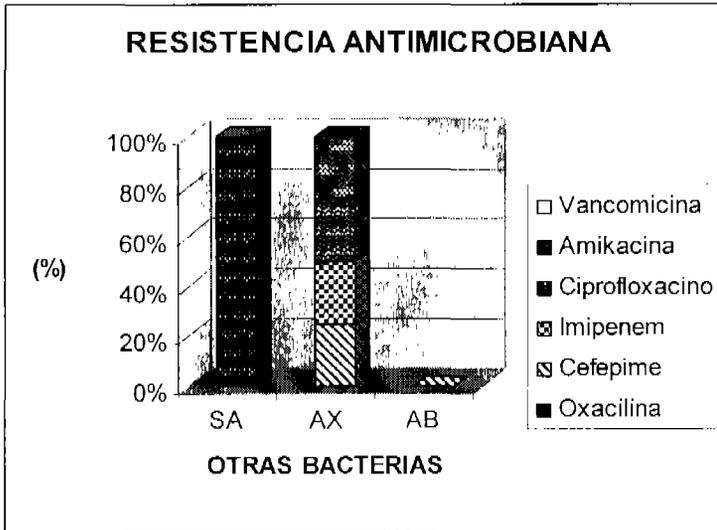


SP= *Streptococcus pneumoniae*  
 MC= *Moraxella catarrhalis*  
 HI= *Haemophilus influenzae*



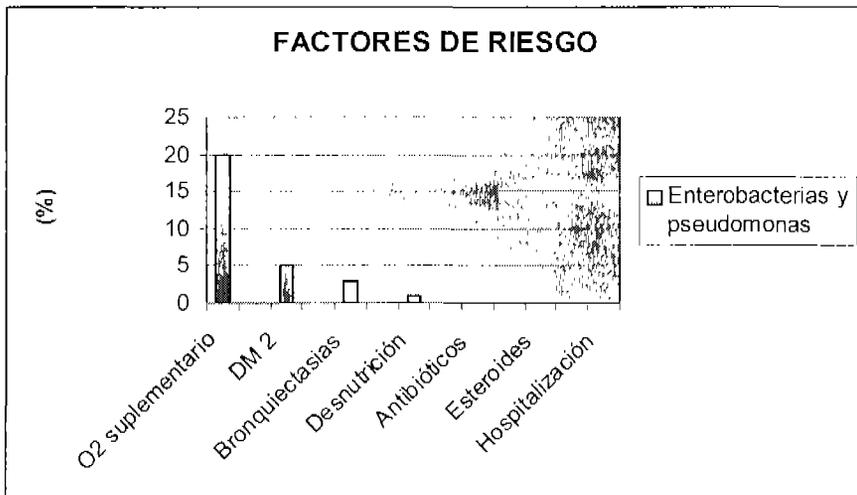
PA= *Pseudomonas aeruginosa*  
 SA= *Serratia marcescens*  
 EBC= *Enterobacter cloacae*  
 KP= *Klebsiella pneumoniae*  
 KO= *Klebsiella oxytoca*  
 EC= *Escherichia coli*

CB= Citrobacter diversus

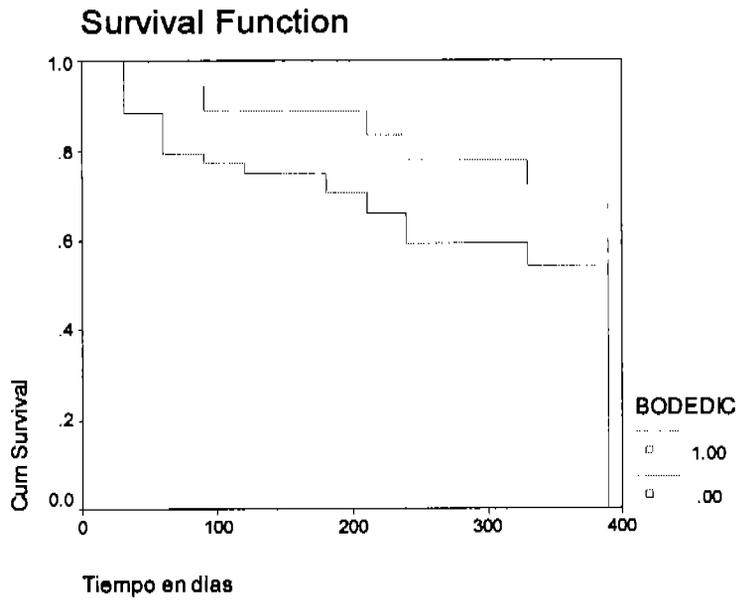


SA= Staphylococcus aureus  
AX= Achromobacter XilosoXdans  
AB= Acinetobacter baumannii

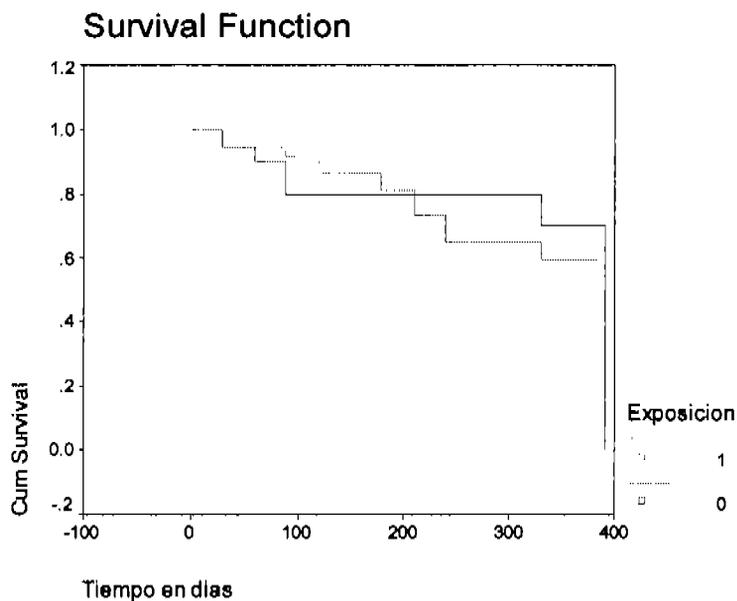
**GRAFICA 4.** Factores de riesgo para enterobacterias y pseudomonas.



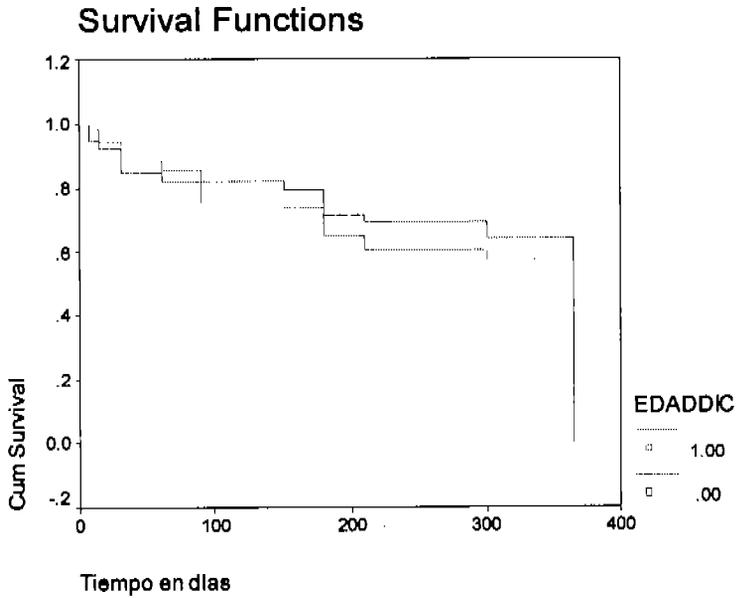
**GRAFICA 5.** Intervalo libre de infección e Índice de BODE dicotómico ( 0= < 3 puntos 1= 3 ó > puntos).



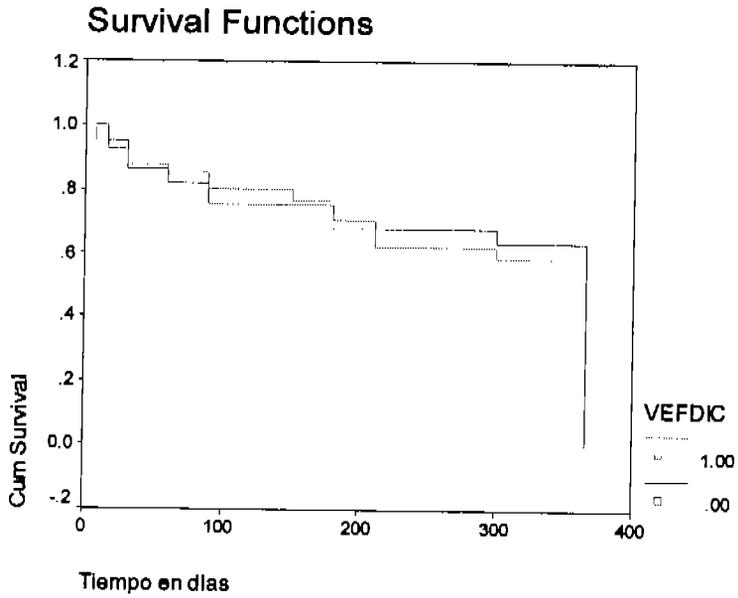
**GRAFICA 6.** Intervalo libre de infección y factor de exposición ( 0= tabaquismo 1= biomasa).



**GRAFICA 7.** Intervalo libre de infección y Edad (0=< 65 años  
1= ó >65 años).



**GRAFICA 8.** Intervalo libre de infección y VEF<sup>1</sup> ( 0= < 55%  
1= > 55%)



**ANEXO 1. Tratamiento antimicrobiano en relación a la etiología infecciosa en exacerbaciones de EPOC.**

CLASIFICACIÓN	PATÓGENOS	ANTIBIÓTICOS
<b>EAEPOC NO COMPLICADAS</b>	H.Influenzae, S.pneumoniae,	Macrólidos, ketólidos, Doxiciclina
Edad < 65 a, VEF <sup>1</sup> >50%	M.catarrhalis, Virales	Cefalosporinas 2 ó 3era generación
< 4EAEPOC/año sin comorbilidades	C.pneumoniae, M.pneumoniae	Quinolonas respiratorias
<b>EAEPOC COMPLICADAS</b>	Las anteriores + "Enterobacterias"	Quinolonas respiratorias
Edad > 65a, VEF <sup>1</sup> < 50%		Amoxicilina/clavulanato
> 4 EAEPOC/año, con comorbilidades		
<b>EAEPOC COMPLICADAS CON RIESGO PARA PSEUDOMONAS</b>	Las anteriores + "P.aeruginosa"	Fluoroquinolonas antipseudomonas
VEF <sup>1</sup> < 35%, Uso previo de antibióticos o esteroides, bronquiectasias		

**ANEXO 2** Regresión logística de la Relación de enterobacterias con edad, género, factores de exposición, Índice de BODE y uso de oxígeno suplementario.

Variable	Coefficiente $\beta$	Desviación Estándar	Wald	df	P	R
Edad	-.0506	.0376	1.8085	1	.1787	.0000
Género	.6399	.7299	.7687	1	.3806	.0000
Factor Exposición	-.6973	.9725	.5141	1	.4734	.0000
VEF <sup>1</sup>	.0032	.0224	.0203	1	.8867	.0000
Índice BODE	.2959	.2143	1.9079	1	.1672	.0000
O <sup>2</sup> Suplementario	-.5948	.9995	.3542	1	.5518	.0000