



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
“DR. ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

“ANORMALIDADES DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN
PACIENTES CON NEUMONIA POR *Pneumocystis*
jirovecii Y CO-INFECCIÓN POR VIH SIDA”

T E S I S

QUE PRESENTA EL:

DR. IVÁN RODOLFO GARCÍA IZQUIERDO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:
NEUMOLOGÍA

TUTOR DE TESIS:
DR. ANGEL PAUL FLORES BELLO



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
“DR. ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

**“ANORMALIDADES DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN
PACIENTES CON NEUMONIA POR *Pneumocystis*
jirovecii Y CO-INFECCIÓN POR VIH SIDA”**

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

Director de Enseñanza y Profesor Titular de la Especialidad
de Neumología

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA

Subdirectora de Enseñanza

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS

Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

DR. ANGEL PAUL FLORES BELLO

Asesor de Tesis

Esta tesis fue realizada en:

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, “Ismael Cosío Villegas” (INER).

Investigadores asociados:

Lic. Mónica Lourdes Silva Cerón

Lic. José Christian Rodríguez Hernández

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios por permitirme hacer lo que amo y con ello ayudar a los demás. A mi madre; por su amor, trabajo, sacrificios y apoyo incondicional. Gracias a ti he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Es una bendición ser tu hijo.

A mi hermano deseando que todos sus sueños se cumplan y en los cuales siempre estaré para apoyarlo.

A quien ha sido mi padre, amigo y a quien por admirarlo me motivé a ser médico, gracias Enrique.

A Susy y Lili deseando que Dios colme de bendiciones a sus familias.

A Zaide Nava por su amor incondicional y por compartir conmigo este sentimiento que me hace inmensamente feliz.

A mis grandes amigos que conocí en estos 4 años, gracias Marcel, Vinicio, Sergio Grave, Sergio Monraz, Juan Carlos Bernabé, Giovanni Alvear, Francisco Ruíz, Isabel León, Adelita, Joanna, Vicky y Paola, así como a todos mis compañeros quienes contribuyeron en motivarme a ser mejor cada día y hacer más agradable esta experiencia.

Al Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", directivos y dirección de Enseñanza por permitir formarme como Neumólogo.

A mis grandes maestros del INER: Dr. Ricardo Vega, Dr. Paul Flores, Dr. Marcos Gallegos, Dr. Jair Rodríguez, Dra. Olivia Sánchez, Dr. José Luis Carrillo, Dr. Rogelio Pérez Padilla, Dr. Jesús Alejandro, Dra. Mónica Rodríguez, Dr. Gustavo Casas.

En especial quiero agradecer al Dr. Ángel Paul Flores Bello a quien admiro y respeto, por confiar en mi para este proyecto, sin su ayuda y conocimiento no hubiera sido posible realizarlo.

Al Laboratorio de Fisiología Respiratoria del INER, en especial al Lic. José Christian Rodríguez y Lic. Mónica Lourdes Silva Cerón por su valioso apoyo en la realización de pruebas función respiratorias a los pacientes incluidos en esta tesis.

A Martita, Laurita, Leonor y Rubí gracias por tener siempre la disposición de ayudarnos.

A todos, muchas gracias

ÍNDICE

	Página
Marco teórico	6
Planteamiento del problema	14
Justificación	15
Hipótesis	16
Objetivos	17
Metodología	18
Consideraciones éticas.....	21
Análisis estadístico	22
Resultados	23
Discusión	27
Conclusión	28
Anexos.....	29
Bibliografía	32

MARCO TEÓRICO

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una infección oportunista potencialmente mortal que puede afectar a un amplio grupo de individuos inmuocomprometidos, incluyendo pacientes con infección por VIH con recuento de linfocitos T CD4 <200 células/ μ L (SIDA), pero también está descrita por otras etiologías como trasplantes de órgano sólido y de precursores hematopoyéticos, neoplasias, receptores de quimioterapia y/o glucocorticoides, siendo este último el primer grupo de pacientes en que se describió la infección ^{1,2}.

Aspectos históricos

A principios del siglo XX, Chagas identificó nuevos organismos en el tejido pulmonar de cobayos infectados con *Trypanosoma cruzi*. En 1910, Antonio Carini observó microorganismos morfológicamente similares a los descritos por Chagas en pulmones de ratas infectadas con *Trypanosoma lewisi*, definiéndolos como un nuevo tipo de *Trypanosoma*. Sin embargo, fue en 1912 cuando Pierre y Marie Delanoe reprodujo el trabajo de Carini, ratificando la presencia de un nuevo microorganismo al cual le nombraron *Pneumocystis* por su tropismo hacia el tejido pulmonar y *carinii* en honor a quien previamente lo identificó. No obstante, en 1976 Frenkel identificó diferencias fenotípicas entre diversas especies de *Pneumocystis*, proponiendo por primera vez que la especie capaz de generar un proceso infeccioso en el ser humano debía ser nombrado como *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) en honor a los hallazgos informados previamente por Jirovec. ^{1,2}

Gracias al avance tecnológico se logró reconocer mediante análisis genómicos que el subtipo *carinii* afecta principalmente ratas inmunodeprimidas, en tanto el *jirovecii* compromete específicamente a los seres humanos. ³

Biología e inmunopatogénesis

En la actualidad no se ha podido generar un ambiente favorable para cultivar *in vitro* especies de *P. jirovecii*. El *P. jirovecii* reside casi exclusivamente en la superficie alveolar. Se ha identificado al beta-1.3-glucano como el principal componente de la pared del *P. jirovecii*, el cual es el responsable de la respuesta inflamatoria pulmonar en el huésped infectado. Aunque en ausencia de un reconocimiento y control adecuado del microorganismo, lo cual es desempeñado por los linfocitos T CD4⁺ y macrófagos alveolares, se genera una respuesta inflamatoria no controlada culminando en la génesis de daño alveolar difuso con alteraciones en el intercambio gaseoso y en casos graves, desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda. La principal citocina involucrada en el desarrollo del proceso inflamatorio es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-8 e interferón gamma (IFN- γ). El estímulo no controlado favorece la liberación de proteasas, proteínas catiónicas y oxidantes capaces de lesionar el tejido pulmonar^{1,3}.

Epidemiología

El inicio de la epidemia del SIDA modificó la prevalencia de la neumonía por *P. jirovecii* hasta un total de 20 casos por 100 personas/año para los pacientes con recuento celular de CD4⁺ <200 células/ μ L. Esta asociación permite conocer al número absoluto de linfocitos CD4⁺ (<200 células/ μ L o 14% del total de células T) como el principal factor de riesgo para desarrollar un proceso por *P. jirovecii*. Sin embargo, entre 10 y 15% de los casos ocurren en pacientes con recuento celular mayor a 200 células/ μ L. Se ha estimado que hasta un 75% de los pacientes con SIDA desarrollarán un evento de neumonía por *P. jirovecii*. A pesar de los avances en la terapia antiretroviral esta infección se mantiene como la principal definitoria de SIDA en países en desarrollo y solo después de candidiasis esofágica en Estados Unidos^{1,3,4}.

Por consenso general se considera que la forma de transmisión más importante de *P. jirovecii* es directa entre individuos y por vía aérea. Se ha propuesto un modelo de transmisión similar al de *Mycobacterium tuberculosis* ³.

Microbiología e Histología

P. jirovecii es un microorganismo clasificado como un hongo unicelular atípico, extracelular, filogenéticamente relacionado con los hongos, ya que posee similitudes ultraestructurales con la pared quística. Su taxonomía es designada en el *Phylum Ascomycota*, clase *Ascomycetes*, orden *Sacharomycetales*. Una característica estructura que lo diferencia del resto de los hongos, es la presencia de colesterol en la membrana celular, la ausencia de ergosterol explica su resistencia natural a la Anfotericina B y a los azoles. Generalmente se describen dos formas: trofozoito y quiste. Los trofozoítos pueden medir de 2-4 μm con tinción de Giemsa tienen pared gruesa rica en beta 1,3 D glucano, el núcleo se observa rojizo y el citoplasma azul. El quiste esférico de pared gruesa y mide de 5-6 μm de diámetro. Es un organismo eucariótico con un tropismo para el crecimiento en el epitelio de las vías respiratorias de los mamíferos. *P. jirovecii* no puede aislarse *in vitro*. Además, únicamente se logra confirmar la presencia del microorganismo en muestras de origen pulmonar (esputo inducido, lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar). La broncoscopia con lavado broncoalveolar proporciona el diagnóstico hasta en 90% de los casos. Entre los hallazgos destaca inflamación crónica moderada del parénquima pulmonar, hiperplasia de neumocitos tipo II, asociado a exudado espumoso intraalveolar. Este exudado puede ser focal o difuso dependiendo de la gravedad de la infección ^{1,3}.

En el análisis citológico del lavado o cepillado bronquial puede identificarse los trofozoítos utilizando la tinción de Papanicolaou, Wright-Giemsa o Gram-Weigert, mientras que los quistes son identificados utilizando la tinción de metenamina plata, azul de toluidina, blanco de calcoflour, violeta de cresylo o Grocott (**Figura 1**) ^{1,3}.

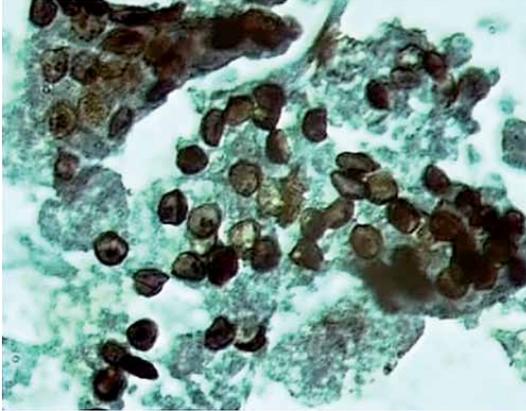


Figura 1. Formas típicas de *P. jirovecii* en muestra de lavado broncoalveolar teñidas con Grocott. 40x ¹.

Cuadro clínico y diagnóstico

Habitualmente los síntomas se presentan de forma subaguda e insidiosa (3-4 semanas de evolución) aunque también puede hacerlo de rápida progresión. Con mayor frecuencia manifiestan fiebre, tos no productiva y disnea. Los casos graves se asocian con insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva y casi siempre requieren de apoyo en la Unidad de Cuidados Intensivos ¹.

La medición del nivel sérico de lactato deshidrogenasa (LDH) es muy sensible para identificar a los pacientes con sospecha de neumonía por *P. jirovecii*, sin embargo la especificidad es muy baja (47%), no se ha generado un nivel de corte universal para su diagnóstico. Por lo tanto, su valor no debe ser sobreestimado. La medición periférica de 1-3 beta-D-glucano es basado en la detección de beta-glucano en sangre el cual es encontrado en la pared de este hongo, estudios han encontrado una sensibilidad de 90-100% y especificidad de 88-96% en esta prueba con valores de corte sugeridos entre 30-60 pg/ml. Como se comentó previamente la citología del lavado broncoalveolar realizado por broncoscopia tiene un rendimiento diagnóstico del 90% ^{1, 3, 4}.

Características radiológicas

En la radiografía de tórax se incluyen opacidades nodulares mayormente localizadas a nivel perihiliar, que pueden ser bilaterales consolidaciones lobares, neumatoceles, neumotórax e incluso radiografías normales hasta en 30% de los casos (**Figura 2**). En la tomografía de alta resolución del tórax puede observarse incremento de la atenuación en vidrio deslustrado y/o quistes (**Figura 3**). Es rara la presencia de derrame pleural adenomegalias ¹.



Figura 2. Placa simple de tórax PA donde se observa patrón en vidrio deslustrado generalizado, bilateral, y zonas de hiperclaridad en regiones intercleidohiliares ¹.

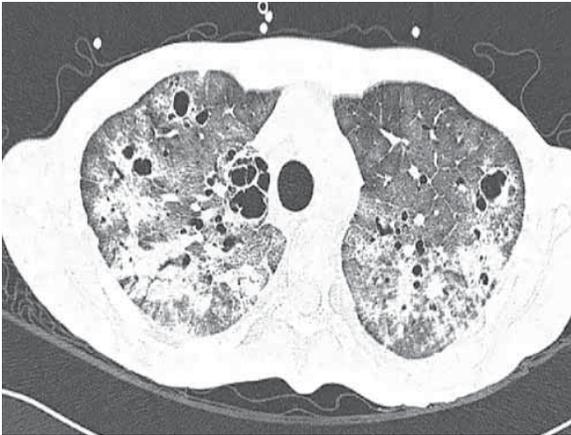


Figura 3. TAC de tórax en ventana para parénquima pulmonar. Se observa vidrio deslustrado así como múltiples quistes y engrosamiento septal interlobulillar, así como imágenes de consolidación ¹.

Tratamiento

El esquema de primera elección, independientemente de la gravedad es el Trimetoprima/Sulfametoxazol (TMP/SMX) durante 21 días. Otras alternativas son Clindamicina + Primaquina, Atovacuona y Pentamidina. La administración de corticoesteroides al inicio del tratamiento disminuye la probabilidad de insuficiencia respiratoria, deterioro en el estado de oxigenación y fallecimiento en pacientes con neumonía moderada a grave. Valores de gradiente alveoloarterial mayor a 35 o hipoxemia menor de 70 mmHg al aire ambiente, son empleados como referencia para el inicio del tratamiento, con dosis de Prednisona 40mg dos veces al día por 5 días, continuando con 40mg cada 24 horas del día 6 al 11 y se concluye con 20mg al día hasta completar 21 días ^{1, 4, 5}.

Hasta un 16% de los pacientes que ingresan a sala de hospitalización en países desarrollados requieren de manejo en la unidad de cuidados intensivos. De éstos un 13% con apoyo de ventilación mecánica invasiva, asociación terapéutica con una mortalidad reportada del 54%. Aquellos casos que evolucionan hacia la mejoría desarrollan nuevas opacidades en la radiografía de tórax empeorando el curso clínico, esto debe hacernos sospechar la presencia de otra infección oportunista sobreagregada, principalmente Citomegalovirus (CMV), ya que este virus se reporta como coinfectante en el 75% de los casos ^{1, 4, 5}.

En cuanto a la profilaxis, la cual se indica si el recuento celular de CD4⁺ es menor a 200 células/ μ L. El fármaco de primera elección también es TMP/SMX con protección del 89-100%. Otras opciones son Dapsona, Atovacuona y Pentamidina ^{1, 4, 5}.

Antecedentes directos de la investigación

La Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH-SIDA es la infección respiratoria más frecuente, se infiere que la función pulmonar de estos

pacientes puede afectarse de forma grave ya que esta enfermedad puede predisponer a progresión rápida de bronquiectasias, quistes pulmonares y/o procesos fibróticos pulmonares, sin embargo no se ha explorado si está asociada a la severidad de la Neumonía, a el estado inmunológico, o a otros múltiples factores.

Se han realizado escasos estudios en cuanto a los cambios de la función respiratoria con un numero limitado de pacientes, con resultados no concordantes entre ellos; el primero de ellos, realizado en 1986 por Suffredini y cols, en 7 pacientes pos trasplantados renales con *Pneumocystis jirovecii*, se observo una disminución en capacidad residual funcional (CRF), difusión de monóxido de carbono (DLCO) y desaturacion en la prueba caminata 6 minutos ⁶.

En 1987 Brenner y cols, realizaron un estudio con 46 pacientes en los cuales se estudiaron características histopatológicas así como cálculo de gradiente alveolo arterial, encontrando una relación de peor pronóstico en pacientes con gradiente mayor de 30 y edema intersticial severo⁷.

En 1992 Porhoff y cols en Alemania, siguieron 9 pacientes con infección aguda y 9 pacientes post infección durante 7 meses encontrando normalización de la función respiratoria a los 2 meses de tratamiento en 16 pacientes y persistencia de DLCO baja en 2 pacientes a los 7 meses ⁸.

En 1995 el Dr. Nelsing y cols en Dinamarca fueron los primeros en buscar secuelas función respiratoria en pacientes con VIH e infección por *Pneumocystis jirovecii* con una muestra de 19 pacientes, en la cual se midió FVC, FEV1 y DLCO encontrando una disminución persistente de la DLCO en 9 meses de seguimiento, no se buscaron relaciones de severidad, prueba de ejercicio o relación tomografica ⁹.

En el año 2000 Morris y cols en Estados Unidos en el cual mediante una cohorte demostraron una disminución permanente de FEV1, FVC, FEV1/FVC y DLCO sin cambios en TLC, de la misma forma sin comparar severidad de la neumonía, caminata 6 minutos y estado inmunológico del paciente¹⁰.

Finalmente en el 2009 George MP y cols en Estados Unidos, realizaron espirometría en pacientes ambulatorios con infección por VIH y encontraron que el 7% tenía obstrucción clínica y que la relación FEV1/FVC fue menor en los sujetos fumadores, tenían además el antecedente de neumonía bacteriana o que estaban recibiendo terapia antiretroviral combinada. Sin embargo este estudio no midió la espirometría post-broncodilatador o DLCO; por lo que el fenotipo exacto de anormalidad pulmonar asociado con infección por VIH es actualmente desconocido¹¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce si existe algún patrón funcional pulmonar específico relacionado con la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con co-infección por VIH SIDA así como con el estado inmunológico, carga viral e índice de severidad de la neumonía.

Por lo tanto nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Existen anomalías de la función pulmonar en pacientes posterior a la resolución de Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH-SIDA?

JUSTIFICACIÓN

La descripción de las alteraciones de la función pulmonar en los pacientes que tuvieron Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, ayudará a probablemente aducir un tratamiento con broncodilatadores y/o rehabilitación respiratoria de forma oportuna, para mejorar las condiciones de ésta misma, antes de que los pacientes presenten complicaciones asociadas a los trastornos de la función respiratoria.

Así mismo describir si existe un patrón en su alteración pulmonar (restricción/ obstrucción) y si la severidad de estos cambios estuvieron probablemente asociados con la severidad de la Neumonía, carga viral o estado inmunológico.

HIPÓTESIS

La gravedad de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH-SIDA produce una disminución en las pruebas de función respiratoria (DLCO, Espirometría, pletismografía y Caminata de 6 minutos) 1 mes después de su resolución.

OBJETIVOS

Objetivo primario: Describir la función pulmonar posterior a la resolución de Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en Pacientes con VIH-SIDA.

Objetivo secundario: Correlacionar la severidad de la Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH-SIDA medida por PSI con variables de la espirometría relacionadas al patrón funcional (obstrucción/restricción), pletismografía, DLCO y Caminata de 6 minutos.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo de los patrones funcionales y comparativo de cambios en éstos mismos.

Lugar de estudio: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas”

Descripción de la población de estudio:

Pacientes: Se realizó un estudio prospectivo con los pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas” con el diagnóstico de VIH-SIDA en los cuales se diagnosticó infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii* mediante aislamiento por tinción de Grocott por primera vez en cualquiera de la muestras pulmonares que se realizaron a los pacientes, en el periodo comprendido de 01 Junio del 2014 al 1 de Junio del 2015.

Criterios de inclusión:

Pacientes de 15 años de edad o más (hombres o mujeres), hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas”, con el diagnóstico de VIH-SIDA en los cuales se diagnosticó infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii* mediante aislamiento por tinción de Grocott por primera vez en cualquiera de la muestras pulmonares que se realizan a los pacientes, en el periodo comprendido de 01 Junio del 2014 al 1 de Junio del 2015. Que aceptaron la participación en este estudio mediante la autorización y firma del consentimiento validamente informado

Criterios de exclusión:

Se excluyeron a los pacientes que tuvieron contraindicación para realizar la espirometría, DLCO, pletismografía y caminata de 6 minutos.

Cardiovasculares:

Infarto reciente.

Insuficiencia cardíaca con inestabilidad cardio-vascular.

Taquicardia (FC > 130)

Quirúrgicas:

Cirugía de Tórax, Abdomen, Ojos, Oído.

Riesgo de infecto-contagiosidad:

Tuberculosis pulmonar activa.

Influenza, Otras

Riesgo de sangrado:

Hemoptisis.

Aneurismas (grandes arterias, cerebrales).

Otras:

Que no pudieron realizar la caminata de 6 minutos por incapacidad física

Embarazo avanzado o complicado.

Salud precaria.

Traqueostomía.

Sello pleural.

Altos requerimientos de oxígeno.

Procedimientos del estudio.

Inicialmente se registraron en una base de datos, los resultados de Tomografía axial computarizada de tórax, gasometría arterial, citometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, carga viral y

conteo de CD4⁺ que se realizaron en los pacientes como parte de su protocolo diagnóstico y terapéutica establecida.

Se realizó al momento de su egreso hospitalario en el “Laboratorio de Fisiología Respiratoria del INER: espirometría con broncodilatador, prueba de DLCO y caminata de 6 min. Se realizó pletismografía solo en los pacientes que se obtuvo espirometría con patrón sugestivo de restricción. Estas pruebas fueron realizadas de acuerdo a la estandarización ATS/ERS 2005^{13,14, 15}.

La espirometrías se interpretaron de acuerdo al límite inferior de la normalidad (LIN) para mayores de 40 años de acuerdo a valores predichos por Pérez-Padilla y menores de 40 años NHANES III^{16, 17}.

Se graduó la severidad de la Neumonía mediante la Escala de PSI (Pneumonia Severity Index)¹², según los resultados de los estudios realizados durante su abordaje diagnóstico y/o terapéutico.

Posterior a su egreso se programó al mes, una nueva cita en el “Laboratorio de Fisiología Respiratoria” del INER para realizar espirometría con broncodilatador, DLCO y caminata de 6 minutos. La pletimosgrafía se realizó de igual forma solo en aquellos pacientes que la espirometría se reportó como sugestiva de restricción por LIN.

Se describieron los cambios a su egreso y al mes. Se realizó una descripción de los patrones funcionales más frecuentemente encontrados, así como la asociación entre la severidad de la Neumonía medido por PSI con la severidad de la obstrucción o restricción en los pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y co-infección por VIH-SIDA.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta tesis fue aprobada para su realización el 11 de junio de 2014 por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” siendo asignado el código C16-14.

Riesgo de investigación:

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el estudio será con riesgo mínimo (artículo 17 del Reglamento citado).

Cobertura de aspectos éticos (Procedimiento para la observancia de principio éticos y justificación de riesgo:

Carta de consentimiento informado.

Medidas de bioseguridad para los sujetos de estudio:

Los sujetos de investigación pueden suspender su participación cuando lo deseen. Se asegura la información al individuo sujeto de investigación; mediante consentimiento informado. En el estudio se protege la privacidad del individuo sujeto de investigación. No se interviene en el abordaje diagnóstico ni terapéutico de los pacientes.

Medidas de bioseguridad para los investigadores o personal participante:

Se preverá formas de cuidado a la seguridad de los participantes e investigadores (Cambio de boquilla con cada estudio).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se describieron como medianas e intervalo intercuartilar por su distribución, las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. Para tener un estimado de la fuerza de asociación se utilizó el riesgo relativo y su IC al 95%. Las pruebas de hipótesis se hicieron con la prueba de U de Mann-Whitney para las variables continuas y la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas.

RESULTADOS

Se obtuvo un número total final de 25 pacientes quienes realizaron las pruebas respiratorias a su egreso hospitalario y control al mes, la gran mayoría hombres (n = 23, 92%), la mediana de edad fue de 33 años con IIC (intervalo intercuartilar) de 30-38 años (mínimo 24-máximo 53 años).

Respecto a la carga viral de los pacientes reclutados se encontró una mediana de 420 948 copias/ml (IIC 89 257-656 145), con linfocitos T CD4+ mediana 12 (IIC 7-75).

En los datos recabado se incluyó el índice tabaquico, solo 9 pacientes fueron fumadores, y 4 de estos con un índice tabaquico de riesgo para EPOC.

Se calculó el Índice de Severidad de la Neumonía (PSI) , encontrando:

8 pacientes en categoría I

5 categoría II

9 categoría III

2 categoría IV

1 categoría V

La relación PaO₂/FiO₂ tuvo una mediana de 237 mmHg, con ICC 195-250 de acuerdo a los valores encontrados en gasometría arterial de ingreso. Llama la atención que ninguno de los pacientes que lograron ingresar a este estudio presentó co infecciones pulmonares incluídas por Citomegalovirus.

En otros estudios de laboratorio se obtuvo una mediana de leucocitos de 7000 células/mcL (IIC 5100- 10 800). Linfocitos absolutos mediana de 760 células/mcL, (IIC 600-1100). La deshidrogenasa láctica sérica (LDH) fue encontrada con una mediana de 329 UI/ml (IIC: 292-402). La albumina tuvo una

mediana de 2.62 g/dl (IIC 2.24-2.96). Hemoglobina, mediana de 12.4 gr/dl (IIC 11.5-13.5).

De acuerdo a los resultados antes mencionados, se hizo un análisis de correlación de los valores de LDH y el PSI, no encontrando relación lineal en ambos, aunque el único paciente con PSI categoría 1, obtuvo el valor más alto de LDH (**Tabla 1**).

Tabla 1. Valores de Deshidrogenasa láctica en relación a la severidad de la neumonía

Índice de severidad de la neumonía (PSI)	N	Mediana	Intervalo intercuartilar
I	8	379 UI/L	(235 UI/L-508.5 UI/L)
II	5	352 UI/L	(342 UI/L-402 UI/L)
III	9	322 UI/L	(292 UI/L-329 UI/L)
IV	2	322 UI/L	(313 UI/L-351 UI/L)
V	1	415 UI/L	-
Total	25	329 UI/L	(292 UI/L-402 UI/L)

En cuanto a la relación entre PSI y PaO₂/FiO₂ no hubo relación lineal entre estas dos variables (**Tabla 2**).

Tabla 2. Valores de relación PaO₂/FiO₂ con la severidad de la Neumonía

Índice de severidad de la neumonía (PSI)	N	Mediana	Intervalo intercuartilar
I	8	271 mmHg	(223 mmHg-291.5 mmHg)
II	5	199 mmHg	(170 mmHg-247 mmHg)
III	9	214 mmHg	(165 mmHg-242 mmHg)

			mmHg)
IV	2	245 mmHg	(238 mmHg-252 mmHg)
V	1	214 mmHg	-
Total	25	237mmHg	(195 mmHg/L-260 mmHg)

En las espirometrías realizadas, con aplicación de broncodilatador, no se encontró relación entre el índice tabaquico significativo de riesgo para EPOC y los resultados, ningún paciente presentó patrón obstructivo (**Tabla 3**), siendo el patrón dominante el sugestivo de restricción. Solo 3 pacientes en la espirometría al egreso presentaron respuesta significativa al broncodiltador FEV1, y de estos solo 1 continuó con respuesta significativa al mes, cabe señalar que este paciente no tiene el antecedentes de tabaquismo, exposición a biomasa o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Tabla 3. Resultados de espirometría al egreso y control al mes

Patrón espirométrico	Espirometría Basal	Espirometría al mes
Obstructivo	0	0
Sugestivo de Restricción	13	3
Normal	12	22

Los resultados observados en la prueba DLCO, 22 pacientes (88%) presentaron alteración (**Tabla 4**), en su mayoría leve, solo 2 con disminución grave. En el control mensual 11 de los pacientes (44%) tuvieron una prueba normal, sin embargo 10 pacientes (40%) persistieron con disminución leve, y de llamar la atención 2 pacientes con difusión aumentada.

Tabla 4. Resultado de prueba DLCO al egreso y al mes

	DLCO Basal	DLCO al mes
Normal	3	11
Leve	11	10
Moderada	9	1

Grave	2	1
Aumentada	0	2

En cuanto a pletismografía, la cual se realizó a los pacientes con espirometría sugestiva de restricción, la mayoría de ellos tuvo restricción pulmonar (53.84%), encontrando solo 3 casos de atrapamiento aéreo (**Tabla 5**). En el control mensual solo 3 pacientes requirieron pletismografía de control, siendo 1 de ellos normal, y 1 con atrapamiento aéreo y otro paciente con restricción.

Tabla 5. Resultado de pletismografía realizadas en pacientes con espirometría sugestiva de restricción al egreso y al mes

	Pletismografía Basal	Pletismografía al mes
Normal	5	1
Hiperinflación pulmonar		
Atrapamiento aéreo	3	1
Restricción	7	1

DISCUSIÓN

En este estudio realizado en pacientes con neumonía por *P. jirovecii* corroborada por tinción de Grocott en lavado bronquioloalveolar realizado por broncoscopia y además co-infección por VIH-SIDA, encontramos que en nuestra población de estudio no hubo relación entre PSI y la relación PaO₂/FiO₂, así como tampoco con la LDH, por lo que podemos inferir que al menos en población con infección por *P. jirovecii* no es un predictor adecuado de severidad de la neumonía.

Encontramos además que el patrón espirometrico dominante el es sugestivo de restricción al ser egresados los pacientes de su hospitalización, normalizando la mayoría de ellos en su control mensual. La prueba DLCO predominó con disminución leve, sin embargo el 50% de los pacientes persiste al mes con disminución leve de la DLCO.

Nuestros pacientes reclutados no presentaron co-infecciones a *P. jirovecii* por lo que los resultados de las pruebas respiratorias realizadas podemos atribuir las al proceso inflamatorio producido por este hongo, además tampoco se encontró alteración de las pruebas en los pacientes con antecedente de tabaquismo.

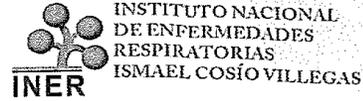
La mayor limitante de este estudio es la muestra obtenida, la cual sin embargo es similar a estudios realizados previamente. Un factor que explica esto es la importante cantidad de pacientes de nuestro instituto que al egreso hospitalario tienen importante discapacidad física por días prolongados de sedación y ventilación mecánica en UCI que les impide realizar pruebas como la caminata de 6 minutos, o bien la dependencia de oxígeno temporal a su egreso que impide realizar pruebas como DLCO o pletismografía.

CONCLUSIONES

La gravedad e la neumonía medida por PSI no se relaciona con la alteración de la espirometría, DLCO, caminata de 6 minutos y pletismografía. El patrón espirométrico predominante es el restrictivo. Al mes de su egreso hospitalario y haber concluido tratamiento el 50% de los pacientes persisten con disminución leve de DLCO por lo que concluimos que ameritan seguimiento con pruebas de función respiratoria para detectar de manera precoz complicaciones.

ANEXOS

ANEXO 1 APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

México D. F. a 11 de Junio de 2014
INER/CEI/158/14

Dr. Ángel Paul Flores Bello
Investigador Principal

Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.
APROBACIÓN.

Título del Proyecto: ANORMALIDADES DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR Pneumocystis jirovecii Y CO-INFECCIÓN POR VIH-SIDA.

Código asignado por el Comité: **C16-14**

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

	Nº y/o Fecha Versión	Decisión
Protocolo	Versión 1, Mayo 2014	APROBADO
Consentimiento Informado	Versión 1, Mayo 2014	APROBADO

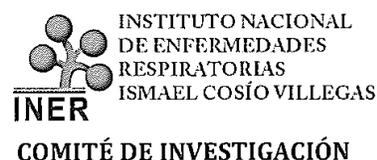
Este protocolo tiene vigencia de junio de 2014 a junio 2015.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso al menos 30 días antes de la fecha de término de su vigencia. El Comité dispone en su página electrónica de un formato estándar que podrá usarse al efecto. Lo anterior forma parte de las obligaciones del Investigador las cuales vienen descritas al reverso de esta hoja.

Atentamente

Dra. Rocío Chapela Mendoza
Presidente del Comité

ANEXO 2 APROBACIÓN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



México D. F. a 11 de Junio de 2014
INER/CI/118/14

Dr. Ángel Paul Flores Bello
Investigador Principal

Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN.
APROBACIÓN.

Título del Proyecto: ANORMALIDADES DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR *Pneumocystis jirovecii* Y CO-INFECCIÓN POR VIH-SIDA.

Código asignado por el Comité: **C16-14**

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

	Nº y/o Fecha Versión	Decisión
Protocolo	Versión 1, Mayo 2014	APROBADO
Consentimiento Informado	Versión 1, Mayo 2014	APROBADO

Este protocolo tiene vigencia de junio de 2014 a junio 2015.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso al menos 30 días antes de la fecha de término de su vigencia. El Comité dispone en su página electrónica de un formato estándar que podrá usarse al efecto. Lo anterior forma parte de las obligaciones del Investigador las cuales vienen descritas al reverso de esta hoja.

Atentamente

Dr. Joaquín Zúñiga Ramos
Presidente del Comité

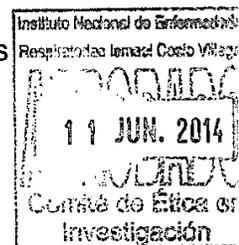
Calzada de Tlalpan No. 4502, Col. Sección XVI, Deleg. Tlalpan, México, D.F., C.P. 14080
Tel. (55) 54 87 17 00 www.iner.salud.gob.mx

ANEXO 3 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“DR. ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



Por medio de esta Carta ACEPTO participar en el proyecto de Investigación titulado **“Anormalidades de la Función Pulmonar en pacientes con Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y co-infección por VIH-SIDA”**. Cuya finalidad consiste en medir mi función pulmonar y compararla con los valores normales establecidos para mi edad y mi talla, así mismo valorar si se encuentra normal o alterada después de haber presentado neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Se me ha explicado que es para obtener una mayor precisión de mi Función Pulmonar después de haber padecido una infección respiratoria (Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) podría presentar alteraciones de mi función pulmonar (obstrucción, restricción).

Estoy informado de los posibles riesgos, inconvenientes o molestias derivados de mi participación en el estudio, los cuales podrían ser: Tos, Disnea (falta de aire) y que serían temporales al momento del estudio.

Así mismo estoy enterado que el siguiente estudio, no interfiere con mi abordaje diagnóstico, terapéutico ni con el pronóstico de mi enfermedad.

Beneficios:

Recibiré atención Médica y la realización de estudios necesarios para medir mi función pulmonar posterior a la Neumonía, que no me generará ningún costo extra en mi atención médica. Llevaré seguimiento por parte de la clínica CIENI.

El Investigador Principal Dr. Angel Paul Flores Bello se ha comprometido a responder dudas acerca de los procedimientos que se me realizarán, los riesgos y los beneficios,

Entiendo que tengo derecho a retirarme del estudio en el momento que yo lo considere conveniente, sin que esto afecte la atención médica recibida en el INER, así mismo puedo rechazar el ingreso a este proyecto de Investigación sin que interfiera con mi abordaje diagnóstico ni terapéutico.

Tengo entendido también que los resultados serán de tipo confidencial en los cuales se omitirá nombres, ni se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven del estudio, y que los datos relacionados a mi privacidad serán manejados en forma confidencial, teniendo acceso a mi expediente solo los investigadores y médicos que pertenezcan a este estudio.

He leído y entendido el "Informe de Consentimiento" para participar en el estudio **“Anormalidades de la Función Pulmonar en pacientes con Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y co-infección por VIH-SIDA”**. Recibo una copia del mismo.

Por lo tanto, Acepto libremente participar en el estudio:

Nombre y Firma del Paciente

Fecha

Nombre y Firma del Investigador Principal

Fecha

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortés Arturo, Juárez Fortunato, Peña Ericka. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH. Neumol Cir Tórax. Julio-Septiembre 2011; Vol. 70; Núm. 3; 165-171.
2. Cerón Inés, Rabagliati Ricardo, Langhaus Javier, et al. Características clínicas, diagnósticas y pronósticas de pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana e individuos inmunocomprometidos por otra etiología. Rev Chilena Infectol. 2014; 31 (4); 417-424.
3. Zorrilla Evelyn, Castañón Laura, Hernández Francisca. Neumocistosis. Unidad de Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología Facultad de Medicina UNAM.
4. Raju Raghu, S. Peters Barry, Breen Rondan. Lung Infections in the HIV-infected adults. Curr Opin Pulm Med 2012, 18:253–258
5. Limper Andrew H, Knox Kenneth, Sarosi George. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. Am J Respir Crit Care Med Vol 183. 96–128, 2011
6. Suffredini AF, Owens GR, Tobin MJ, Slasky BS, Peel RL, Costa F. Long-term prognosis of survivors of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Structural and functional correlates. Chest. 1986 Feb; 89 (2): 229-33
7. Brenner M, Ognibene FP, Lack EE, Simmons JT, Suffredini AF, Lane HC, Fauci AS, Parrillo JE, Shelhamer JH, Masur H. Prognostic factors and life expectancy of patients with acquired immunodeficiency syndrome and

Pneumocystis carinii pneumonia. Am Rev Respir Dis. 1987 Nov; 136 (5): 1199-206

8.Pothoff G, Wassermann K, Julius B, Hilger HH Pulmonary function tests after pneumocystis carinii pneumonia in HIV infected patients. Pneumologie. 1992 Jun; 46 (6): 221-5.

9.Nelsing S, Jensen BN, Backer V. Scand. Persistent reduction in lung function after Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients. J Infect Dis. 1995; 27 (4): 351-5

10.Morris AM, Huang L, Bacchetti P, Turner J, Hopewell PC, Wallace JM, Kvale PA, Rosen MJ, Glassroth J, Reichman LB, Stansell JD. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Aug;162(2 Pt 1):612-6

11.George MP, Kannass M, Huang L, Scirba FC, Morris A..Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. PLoS ONE 2009;4:e6328.

12. Varshochi M, Klanmehr P, Naghavi-Behzad M, Bayat-Makoo Z. Correspondence between hospital admission and the pneumonia severity index (PSI), CURB-65 criteria and comparison of their predictive value in mortality and hospital stay. Infez Med. 2013 Jun;21(2):103-10.

13.Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26: 319–338.

14.MacIntyre N., Crapo R.O, Viegi G., Johnson D.C. Standardisation of the

single-breath determination of carbon monoxide uptake in the Lung. Eur Respir J 2005; 26: 720–735

15. Wanger J, Clausen J.L., Coates A. Standardisation of the measurement of lung volumes. Eur Respir J 2005; 26: 511–522

16. Pérez-Padilla R, Gonzalo Valdivia G, Muiño Adriana. Valores de referencia espirométrica en 5 grandes ciudades de Latinoamérica para sujetos de 40 o más años de edad. Arch Bronconeumol. 2006;42(7):317-25

17. Hankinson John, Odencrantz John, Fedan Katheleen. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population. Am j respir crit care med 1999;159:179–187.