



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"**

TESIS

**"PREVALENCIA DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE VIH SIN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PREVIO"**

PARA OBTENER GRADO DE ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Fermín Alejandro Rojas Cisneros

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Zaira Romero López



Cd. Universitaria, Cd. Mx, Julio de 2016



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.

Dra. María Teresa Ramos Cervantes
Directora de Educación e Investigación en Salud del Hospital General
"Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza

Dra. María Dolores Ochoa Vázquez.
Profesora titular del curso de especialización en Neumología del Hospital General
"Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Zaira Romero López
Asesora de Tesis. Médico adscrito al servicio de Neumología del Hospital General "Dr. Gaudencio
González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza.

Dr. Fermín Alejandro Rojas Cisneros
Médico residente del 3 año de la especialidad de Neumología del Hospital General "Dr. Gaudencio
González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza

INVESTIGADORES:

INVESTIGADOR: DR. FERMÍN ALEJANDRO ROJAS CISNEROS

Residente de 3° año de Neumología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Correo electrónico: Fermín_rojas@hotmail.com

Teléfono: 57245900 ext 27436

Dirección: Calle Antonio Valeriano esquina con Ángel Zimbron, N° 219, Colonia San Francisco Xocotitla, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México, CP 02960

ASESORA DE TESIS: DRA ZAIRA ROMERO LÓPEZ

Asesora de tesis. Médico adscrito al Servicio de Neumología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Correo electrónico: zaira_doctora@yahoo.com.mx

Teléfono: 57245900 ext 27436

Dirección: Jacarandas y Vallejo sin número, Colonia la Raza, Delegación Azcapotzalco. Ciudad de México, CP 02990.

ASESOR METODOLÓGICO: DR. JOSE ANTONIO MATA MARÍN

Médico adscrito al Servicio de Infectología del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Correo electrónico: Jamatamarin@gmail.com

Teléfono: 01 55 5724 5900

Dirección: Zaachila y Jacarandas sin número, Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México, CP 02990.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	6
I. Introducción.....	7
II. Antecedentes.....	10
III. Planteamiento del problema.....	16
IV. Justificación.....	17
V. Pregunta de investigación.....	17
VI. Hipótesis.....	17
VII. Objetivos.....	18
VI.1. Objetivo general.	
VI.2. Objetivos específicos.	
VIII. Material y métodos.....	19
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	
Sitio y lugar del estudio	
Tamaño de la muestra	
Tipo de estudio y metodología	
IX. Análisis estadístico.	23
X. Resultados.....	24
XI. Discusión.....	29
XII. Conclusiones.....	31
XIII. Aspectos éticos	31
XIV. Referencias.....	32
XV. Anexos.....	35

RESUMEN

Título: Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo.

Antecedentes: La EPOC es el problema respiratorio de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo. Recientemente se ha propuesto una asociación entre los pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana y una mayor susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Objetivo: Determinar la prevalencia de la EPOC en pacientes con diagnóstico de VIH referidos al Hospital de Infectología del CMN La Raza.

Material y Métodos: Se realizó espirometría pre y posbroncodilatador, tomografía computada de alta resolución y determinación de carga viral y conteo de CD4 a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión que acudieron a la consulta externa durante el período del 1 de Marzo de 2016 al 31 de Agosto de 2016. Para el diagnóstico de EPOC se consideró una relación FEV1/CVF <0.7 sin reversibilidad a broncodilatador de acuerdo a criterio ATS. Para establecer la presencia de enfisema en la TAC de tórax se consideraron áreas con disminución de la atenuación <-950 unidades Hounsfield. Para comparar las mediciones espirométricas, previo y posterior al broncodilatador se utilizó la prueba de Wilcoxon. Para el resto de variables se utilizó la prueba exacta de Fisher (variables cualitativas) y la prueba U de Mann-Whitney (variables cuantitativas).

Resultados: En nuestro estudio encontramos una prevalencia de EPOC del 7.6% en pacientes con VIH. Los individuos en los que se realizó el diagnóstico de EPOC presentaron un menor conteo de CD4 y una mayor carga viral en comparación con los sujetos sin obstrucción al flujo aéreo.

I. INTRODUCCIÓN

La *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) define a la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como una limitación persistente al flujo aéreo, usualmente progresiva asociada con un incremento en la respuesta inflamatoria en la vía aérea y el pulmón, la cual es resultado del enfisema, inflamación de la vía aérea pequeña, broncoconstricción y exceso de moco o una combinación de estos factores¹. La obstrucción fija al flujo aéreo se requiere para diagnosticar EPOC y el criterio utilizado por la GOLD es la relación entre dos parámetros espirométricos posterior a la administración de broncodilatador, FEV1/CVF menor del 70%².

A nivel mundial existen aproximadamente 210 millones de personas que padecen EPOC, con tasas que oscilan entre 9.3/1000 hombres y 7.3/1000 mujeres de acuerdo al Global Burden of Disease de la OMS. En Europa, la prevalencia estimada varía del 2.1% al 26.1% dependiendo del país, presentándose variaciones que están sujetas a los criterios utilizados para su diagnóstico. La prevalencia mundial en individuos por arriba de los 40 años es mayor al 10% y existen datos epidemiológicos que respaldan su mayor frecuencia en fumadores y exfumadores que en no fumadores, en individuos de más de 40 años respecto a los de menor edad, con predominio del sexo masculino.³

En América Latina, de acuerdo con el estudio PLATINO (*Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar*) la EPOC tiene una prevalencia del 7.8% en México con tasas tan altas como 19.7% en Uruguay y se presenta con más frecuencia en hombres (11%) que en mujeres (5.6%), se incrementa con la edad (18.4% en personas mayores de 60 años vs 4.5% en personas de 50-59 años) y en proporción al número de cajetillas fumadas (15.7% para más de 10 cajetillas/año vs 6.3% cuando se fuma <10 cajetillas/año). De igual forma el incremento en la mortalidad se ha mantenido a la alza, ocupando en 1990 el sexto lugar como causa mundial de muerte, hasta el cuarto lugar que ostenta actualmente y se espera que para 2020 ocupe el tercer lugar como causa de mortalidad general, pasando de la cuarta a la tercer causa de morbilidad.⁴

Entre los principales factores de riesgo descritos para el desarrollo de EPOC, se encuentra principalmente el tabaquismo (índice tabáquico >10; sin embargo, sólo 10-15% de los pacientes fumadores desarrolla la enfermedad), la exposición al humo derivado de la combustión de la biomasa (índice de biomasa >200 horas/año), edad >40 años, historia de exposición a otros polvos, humos o sustancias químicas o bien la presencia de enfermedades genéticas raras en nuestro país como la deficiencia de α -1 antitripsina.⁵ Actualmente, existe amplio conocimiento sobre los mecanismos involucrados en la aparición de la EPOC. En

forma general, se considera que la exposición a distintas sustancias inhaladas que provocan irritación directa del epitelio bronquial desencadena una respuesta inflamatoria amplificada en individuos susceptibles con la consecuente activación de células inflamatorias entre ellas macrófagos, polimorfonucleares y linfocitos que liberan mediadores inflamatorios, factores quimiotácticos y de crecimiento, produciendo una alteración en los mecanismos de lesión y reparación convencionales, lo que se ve potenciado a su vez por alteraciones en los sistemas proteasa/antiproteasa y el incremento en los niveles de estrés oxidativo que conducen a una respuesta inflamatoria crónica que provoca la destrucción de los componentes del tejido conectivo del parénquima pulmonar provocando cambios estructurales irreversibles que se perpetúan a medida que continúa la respuesta inflamatoria⁶. Dichos cambios en la configuración normal de la vía aérea son los responsables de la obstrucción y la disminución del FEV1 (Volumen Espiratorio Forzado dentro del primer segundo); además, la simultánea destrucción de las paredes alveolares condiciona los cambios enfisematoides que pueden ser observados mediante la tomografía de alta resolución o incluso es posible detectar una disminución en la capacidad de transferencia de gases como el monóxido de carbono en forma temprana lo que permite que dichas alteraciones pueden ser documentadas incluso antes de que se registre una obstrucción significativa de la vía aérea medible por espirometría⁷. La traducción clínica producida por estos cambios estada dada inicialmente por la destrucción de la vía aérea pequeña que determina atrapamiento aéreo condicionando hiperinflación, disminución de la capacidad inspiratoria e hiperinflación dinámica lo con incremento subsecuente en la sintomatología respiratoria manifestada por disnea inicialmente de esfuerzo y disminución de la capacidad de ejercicio⁸. Así mismo se ha propuesto que la afección inicial de la vía aérea con diámetro mayor de 2 mm condiciona predominantemente tos crónica y producción de esputo dada por hiperplasia de las glándulas submucosas, es decir síntomas relacionados con la bronquitis crónica y por otra parte, las alteraciones de la vía aérea con calibre menor a 2 mm condicionarían limitación al flujo aéreo en ausencia de enfisema (entiéndase por enfisema la destrucción y agrandamiento de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal).⁹ A medida que progresa la enfermedad, la obstrucción y la hiperinflación condicionan hipoventilación favorecida por la fatiga muscular y el aumento en la carga de trabajo respiratorio lo que lleva a un estado de retención crónica de CO₂ y por otro lado la hipoxia sistémica determinada por la disminución de la superficie de intercambio gaseoso favorece un estado de vasoconstricción pulmonar que aunado a la pérdida de los lechos vasculares facilita el desarrollo de hipertensión pulmonar, hipertrofia miocárdica y cor pulmonale crónico perpetuando el círculo vicioso de manifestaciones clínicas en estos pacientes¹⁰. Dicha sucesión de eventos fisiopatológicos se puede ver acelerada por la presencia de exacerbaciones¹¹

Por otra parte, el diagnóstico clínico de EPOC se puede considerar en cualquier paciente que se presente con tos crónica con o sin producción de esputo y que cumpla o no con la definición epidemiológica de bronquitis crónica, o bien que curse con disnea de larga evolución sin otra causa atribuible en un individuo

con un antecedente exposicional significativo, sin embargo es necesaria la realización de la espirometría para corroborar dicha sospecha diagnóstica, entendiéndose un FEV1/CVF posbroncodilatador (15 minutos posterior a la administración de 400 µg de salbutamol, o 160 µg de anticolinérgico) <70%, para demostrar que existe obstrucción al flujo aéreo sin reversibilidad y por tanto EPOC.¹²

Desafortunadamente las medidas farmacológicas actuales que se basan en el tratamiento con broncodilatadores no han mostrado reducir la mortalidad o progresión de la enfermedad en estos pacientes, más bien su utilidad está limitada al manejo de la sintomatología. Las únicas medidas que modifican la historia natural de la enfermedad son la suspensión del hábito tabáquico y la oxigenoterapia en los individuos que cumplen con los criterios clínicos y gasométricos para su implementación, siempre y cuando el oxígeno se administre durante >15 horas al día tal y como demostraron los estudios de la MRC (Report of the Medical Research Council Working Party, 1981) y NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group).¹³⁻¹⁴

Al considerarse la EPOC como un problema de salud pública a nivel mundial, el desarrollo y agravamiento de comorbilidades propias de los cambios fisiopatológicos que conlleva y el impacto socioeconómico inherente a la prevalencia de la enfermedad, resulta trascendental establecer en forma inicial la relación epidemiológica que pudiera tener con enfermedades de carácter infectocontagioso como el VIH con la que apenas se ha señalado cierta asociación.¹⁵

El VIH representa junto con la tuberculosis, la enfermedad infecciosa de mayor distribución a nivel mundial y mayor impacto en tasas de morbimortalidad¹⁶. De acuerdo a la OMS, hasta finales de 2013, alrededor de 35 millones de personas en el mundo se estima presentaban infección por VIH, con aproximadamente 0.8% de individuos entre 15 y 49 años infectados a nivel mundial, siendo la región del África sub-sahariana la que presenta mayor prevalencia con aproximadamente 1 de cada 20 adultos afectados; en ésta área geográfica se encuentra el 71% de las personas con infección por VIH a nivel mundial.¹⁷

En América latina, las tasas más altas de infección por VIH se observan en los países de América Central sobre todo en países como República Dominicana 5.8/1000, Panamá 5.7/1000, El Salvador 5.5/1000 y Honduras 5.1/1000.¹⁸

En México, de acuerdo al registro Nacional de casos de VIH-SIDA actualizado hasta el cierre de 2013, existen 111,556 personas vivas con infección por VIH, de las cuales 63340 tienen SIDA. Los estados de Campeche, Guerrero, Chiapas, Distrito Federal y Tlaxcala respectivamente los que presentan la mayor tasa de casos nuevos. De tal forma, si consideramos que aproximadamente el 9-10% de los individuos con

infección por VIH tienen algún grado de obstrucción no reversible al flujo aéreo de acuerdo a las tasas de prevalencia reportadas por estudios realizados en otras partes del mundo²⁰, los alcances epidemiológicos para la prevalencia de EPOC en la subpoblación de individuos con infección por VIH en México justifica la búsqueda de los datos estadísticos propios de la población en nuestro país con el objeto de establecer medidas de prevención específicas para limitar la mayor tasa de complicaciones pulmonares crónicas derivadas de la interacción de las dos enfermedades que se pretenden estudiar.

II. ANTECEDENTES:

La prevalencia de EPOC en pacientes con VIH en población mexicana es desconocida, incluso a nivel mundial existen pocos datos epidemiológicos al respecto; sin embargo, existen estudios que han mostrado un incremento en la frecuencia de esta asociación en los últimos años. Previo a la introducción de la TAR a mediados de los 90s, las complicaciones pulmonares predominantes del VIH se encontraban relacionadas a causas infecciosas, con poca atención centrada en las enfermedades pulmonares crónicas; sin embargo, muchos reportes de caso y estudios de casos y controles describieron el enfisema radiográficamente acelerado, atrapamiento aéreo y alteración de la capacidad de difusión en pacientes con infección por VIH²¹, por lo que desde entonces se habían realizado observaciones que apoyaban la idea de que la infección por VIH producía cierto compromiso sobre la función pulmonar y cambios estructurales a nivel del parénquima.

En un estudio de cohorte en Estados Unidos en veteranos de guerra se reportó una prevalencia del 10% en sujetos VIH-positivos contra 9% en aquellos que no tenían la infección, con tasas de 50-60% de mayor probabilidad de tener EPOC en sujetos con VIH comparados con el grupo control²². Así mismo, en un estudio transversal de 581 pacientes con VIH en Francia, la prevalencia en la población estudiada fue de alrededor del 9%, de los cuales hasta un 74% desconocían que tenían EPOC²³ Shaw y cols. (1988), publican las primeras observaciones en relación a alteraciones en las pruebas de la función pulmonar en pacientes con infección por VIH en un grupo de 169 individuos, encontrando que el subgrupo de sujetos que presentaban sintomatología determinada por la presencia de Sarcoma de Kaposi no pulmonar o infección previa o durante el estudio por *Pneumocystis* tenían menores valores de DLCO y FVC con respecto a los pacientes asintomáticos o que solo cursaban con linfadenopatía generalizada²⁴.

Díaz y colaboradores (1992), reportaron los casos de 4 pacientes infectados por VIH sin historia de infección pulmonar que se presentaron con disnea y fueron diagnosticados con síndrome similar a enfisema ("emphysema like syndrome"). Las pruebas de función pulmonar en estos pacientes mostraron atrapamiento aéreo, hiperinflación y reducción en la capacidad de difusión del monóxido de carbono a pesar

de que mostraban obstrucción mínima. Los scans de TAC se realizaron en tres de estos pacientes y revelaron cambios bulosos, apuntando a una posible relación entre la infección por VIH y la destrucción del parénquima pulmonar.²⁵

Nieman y cols., (1993), encontraron tras evaluar a 84 pacientes con VIH sin evidencia de enfermedad pulmonar activa al momento del estudio, que aquellos con valores de DLCO menores al 80% del predicho presentaban una progresión más rápida a SIDA, con una media de 8 meses, comparada con 16.5 meses para aquellos con un valor de DLCO mayor o igual al 80%, sin encontrar evidencia para dicha asociación en relación a otras pruebas de función pulmonar.²⁶

Gelman y cols. (1998), evaluaron mediante tomografía computada de alta resolución en sus fases inspiratoria y espiratoria a 48 sujetos con VIH y 11 individuos no infectados, encontraron que el atrapamiento aéreo era un hallazgo común en la fase espiratoria en los sujetos HIV positivos, registrando a su vez una menor FEV1 y DLCO en ese grupo de pacientes.²⁷

Los estudios de la función pulmonar en sujetos infectados por VIH han mostrado una mayor prevalencia de obstrucción de la vía aérea, reversibilidad a broncodilatador y capacidad de difusión alterada en comparación a las personas no infectadas por VIH y aquellas con enfermedad por VIH bien controlada, de hecho se ha observado que las personas infectadas por VIH con pobre control viral o menor cuenta de células CD4+ tienen mayor obstrucción al flujo aéreo, un mayor declive en la función pulmonar y posiblemente una alteración de la difusión más severa.²⁸

En 2006, se captó a una de las muestras más grandes de pacientes, un estudio observacional prospectivo derivado de la *Veterans Aging Cohort Study* la cual comparó 1014 pacientes infectados con VIH contra 713 pacientes control. La prevalencia de EPOC fue idéntica en las dos poblaciones, sin embargo en el análisis multivariado se identificó la infección por VIH como un factor de riesgo independiente para EPOC, encontrando obstrucción irreversible de la vía aérea hasta en el 21% de esta población⁸. Un segundo estudio de la misma cohorte evaluó la incidencia de EPOC en 33420 veteranos infectados con VIH y 66840 controles no infectados, la cual encontró que la incidencia fue hasta 17% mayor en sujetos infectados con VIH menores de 50 años al compararla con el grupo control²⁹.

Se han descrito múltiples factores de riesgo para la relación entre VIH y EPOC, entre los que destacan la edad, historia de tabaquismo acumulado (la prevalencia de tabaquismo entre los pacientes infectados con VIH varía entre 40-70%, comparado con 25% en la población general en los estados unidos), historia de

neumonía bacteriana, uso de drogas intravenosas y la TAR que se han encontrado como factores de riesgo independientes para obstrucción bronquial.³⁰

En el Reino Unido los resultados de una población estable con infección por VIH en la cual el 96% recibía TAR mostraron que el 16% tenían una obstrucción de flujo aéreo definida por espirometría. En este análisis la mayor edad y mayor duración de la infección por VIH fueron los factores con la mayor asociación para obstrucción del flujo aéreo, incluso se encontró que la infección por VIH estuvo independientemente asociada con mayor prevalencia de ciertos síntomas respiratorios. Aunque dicho estudio mostró que se ha estudiado poco acerca de la relación entre las complicaciones crónicas del VIH y su impacto en el pulmón, ya que a pesar de que existe un aumento de los síntomas respiratorios crónicos, los grupos infectados por VIH no fueron más propensos a ser evaluados por enfermedades pulmonares no infecciosas, sugiriendo que estas enfermedades pueden estar subdiagnosticadas en pacientes con VIH³¹. Incluso se observó una mayor tasa de síntomas respiratorios, situación que se documentó por Díaz y cols., en pacientes con SIDA y sin complicaciones pulmonares asociadas, se observó que hasta un 40% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban tos, disnea en 46% y expectoración en 41.9%, con una prevalencia menor en el grupo control con individuos de similares características, persistiendo este incremento de los síntomas respiratorios, lo cual denota que el VIH confiere un riesgo independiente para el incremento de los mismos y el pobre control en el VIH puede contribuir a una mayor frecuencia de las manifestaciones respiratorias. La importancia de los síntomas respiratorios en esta población no está claro, pero el incremento en la sintomatología respiratoria y los medicamentos utilizados se agregan significativamente al impacto sobre la calidad de vida de los mismos³².

La fisiopatología de la EPOC tiene su sustento en una respuesta inflamatoria anormal, lo que condiciona que su aparición se vea acelerada en pacientes con VIH dependiendo de la presencia de diversos factores como infecciones subclínicas, alteración del balance entre oxidantes/antioxidantes, con un decremento en los niveles antioxidantes e incremento de los niveles de oxidantes a nivel sistémico y pulmonar, otro mecanismo que a su vez se ha propuesto es el incremento en la apoptosis³³. De forma general se puede señalar que el envejecimiento de la población infectada por aumento de la sobrevida, la historia de complicaciones pulmonares secundaria principalmente a los procesos infecciosos de repetición y la mayor exposición al tabaco son los determinantes principales, sin embargo, la presencia de conductas de riesgo en pacientes con VIH: fumar mayor cantidad de cigarrillos o marihuana que la población general, el incremento en la susceptibilidad para infecciones virales y bacterianas a nivel respiratorio, la respuesta inflamatoria desproporcionada, alteración en el balance de los mecanismos oxidantes y antioxidantes, incremento de la apoptosis, y efectos inherentes al tratamiento antirretroviral (efectos directos de las drogas

antirretrovirales, respuesta inflamatoria inmune modificada a agentes patógenos colonizadores, autoinmunidad) contribuyen a los distintos desenlaces.³⁴

Posterior a la introducción de la TAR se observó un incremento en la prevalencia de obstrucción medida por espirometría de hasta el 6.8% en los pacientes con infección por VIH, de forma tal que el uso de TAR es un predictor independiente de incremento en la obstrucción de la vía aérea cuando se realiza ajuste de edad y para la historia de tabaquismo³⁵. Este último al igual que en la población no infectada se convierte en el factor de riesgo principal, pues desencadena una serie de sucesos dada por el remodelado estructural, lo que favorece el incremento en el riesgo de colonización y alteración de los mecanismos de defensa para eliminación de los agentes patógenos, la colonización favorece la opsonización de células proinflamatorias con la consecuente liberación de citocinas, quimiocinas y por ende proteasas, redundando en una falta de capacidad para eliminar los microorganismos, lo que a su vez perpetua la respuesta inflamatoria, la destrucción tisular, el engrosamiento de la vía aérea y EPOC con todas las manifestaciones ya conocidas.³⁶ Parte importante del mecanismo fisiopatológico viene dado por el hallazgo reportado en múltiples estudios en los que se señala que los procesos infecciosos a nivel pulmonar incrementan los niveles de RNA VIRAL a nivel local y la colonización de ciertos agentes como *Pneumocystis jirovecii* provoca aumento en los niveles de metaloproteasa en esputo (MMP) lo cual puede estimular en forma inicial cambios característicos del EPOC³⁷.

El ciclo inflamatorio que se produce en el EPOC está caracterizado por un predominio de neutrófilos, linfocitos CD8+, e infiltrado por macrófagos y de igual forma se ha descrito que la infección por VIH por sí misma está asociada con alveolitis linfocítica particularmente en individuos con cuentas de células CD4+ entre 200 y 500 células/ μ L, lo cual sugiere que el virus puede de forma independiente estimular la inflamación pulmonar y de forma particular incrementa la cuenta de linfocitos CD8+, este hallazgo resulta importante, ya que los linfocitos CD8+ secretan IFN gama, el cual se ha reportado induce enfisema en modelos animales³⁸. Por su parte el sistema reticuloendotelial juega un rol importante determinado por la respuesta inflamatoria mediada por los macrófagos, ya que se ha demostrado que los macrófagos alveolares de individuos infectados con VIH se encuentran activados, provocando la expresión de matriz de metaloproteinasas la cual a su vez se encuentra sobrerregulada en fumadores infectados con VIH con enfisema temprano y a su vez la MMP-9 esta sobrerregulada en áreas de enfisema en los pulmones de personas infectadas por VIH³⁹.

El incremento en los mecanismos de oxidación provocan una inactivación de las antiproteasas, activación de MMP y daño directo a la matriz del pulmón, provocando a su vez una disminución en la capacidad de

reparación de dicho órgano, teniendo los pacientes con infección por VIH un balance oxidación/antioxidante alterado, con disminución de los niveles de antioxidantes como la superóxido dismutasa y el glutatión.⁴⁰ Otra alteración poco estudiada para la aparición de la EPOC en el contexto de VIH esta dado por un incremento en la susceptibilidad a la apoptosis debido a las proteínas *tat* y *nef*, las cuales pueden inducir apoptosis endotelial, lo cual tiene fundamento en el hecho de que la apoptosis celular endotelial y epitelial son pasos críticos en el desarrollo de la EPOC en la población sin infección por VIH⁴¹. Dentro de las alteraciones en las pruebas de función respiratoria que se han documentado, se encuentran la disminución en los valores de difusión monóxido de carbono (DLCO), el atrapamiento aéreo observado mediante tomografía de alta resolución (TACAR) y la disminución del FEV1. Gingo reportó que hasta el 21% de los pacientes con infección por VIH tenían obstrucción de la vía aérea y 64.1% disminución de la DLCO, lo que hace suponer que existe un defecto en la difusión resultado de una alteración en la superficie de intercambio gaseoso; sin embargo, no es necesario que el paciente se encuentre expuesto a otros factores de riesgo para desarrollar enfisema u obstrucción ya que las anomalías de la función pulmonar también se han registrado en pacientes con VIH no fumadores; incluso, en aquellos pacientes que presentan colonización o infección por *Pneumocystis jirovecii*, la DLCO, FEV1, y pico flujo disminuyen durante la fase aguda de la infección y hasta por 3 meses a partir de la misma; sin embargo, dichos cambios pueden ser permanentes. Algo de interés encontrado por Hirani y cols., es que la prevalencia del patrón obstructivo entre los pacientes con infección por VIH que nunca han fumado es mayor que en pacientes sin VIH con antecedentes de tabaquismo (13.6% versus 3.2%).⁴²

Díaz y colaboradores encontraron que la alteración en la difusión en pacientes infectados por VIH estaba asociada con pérdidas del volumen capilar y no con alteración del componente de la membrana¹³. Esto sugiere que la disminución en la capacidad de difusión del monóxido de carbono no está relacionada a la infiltración del espacio alveolar o el intersticio pero si a anomalías vasculares o enfisema. Otro hallazgo importante en relación a lo ya señalado es que la reducción del factor de transferencia del monóxido de carbono fue observado fuera del contexto de enfermedad del tracto respiratorio y también durante la fase aguda de la neumocistosis. La reducción en la DLCO parece ser significativamente más marcada en pacientes con cuentas de células CD4+ <200 células/ μ L y se correlaciona con una progresión más rápida a SIDA⁴³; además, los pacientes con infección por VIH están en un riesgo incrementado de neumonía bacteriana. Este riesgo se incrementa marcadamente cuando la cuenta de células CD4+ disminuye <200 células/ μ L y en caso del uso de drogas intravenosas.⁴⁴

Otro punto clave para el desarrollo de la EPOC sobre todo en la era *post-highly active antiretroviral therapy* (HAART) está dado por el síndrome de reconstitución inflamatoria. Se cree que la restauración de la función de los linfocitos T cuando se combina con el estímulo antigénico inicia una cascada inflamatoria

produciendo este síndrome clínico. La restauración del sistema inmunológico puede también inducir una respuesta inflamatoria a las infecciones subclínicas, perpetuando el daño pulmonar.⁴⁵ Una de las interrogantes que surge está relacionada al tratamiento temprano con la terapia antirretroviral y si realmente pudiera modificar la caída en la función pulmonar en el paciente con infección por VIH, lo que pudiera traducir en intervenciones terapéuticas en forma temprana en dicha población.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como una obstrucción al flujo aéreo de lenta progresión no completamente reversible, el principal factor de riesgo es el tabaquismo que involucra inflamación, estrés oxidativo y lesión proteolítica; esto a su vez deteriora la inmunidad innata y adquirida. La EPOC es el problema respiratorio de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo, para su diagnóstico las normativas de las últimas décadas establecen la necesidad de realizar una espirometría para confirmar la presencia de obstrucción al flujo aéreo.

Los pacientes con VIH tienen mayor prevalencia de tabaquismo y asociado a las infecciones pulmonares recurrentes, uso de drogas y nivel económico precario condicionan mayor riesgo de desarrollar EPOC lo que contribuye a una mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes; sin embargo, aún no está clara la asociación entre estas dos entidades.

Recientemente se ha propuesto una asociación entre los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana y mayor susceptibilidad al desarrollo de EPOC.

IV. JUSTIFICACIÓN

En México no se ha establecido la prevalencia de la EPOC en población VIH ni los factores que se asocian a la misma, incluso a nivel mundial existen pocos datos publicados al respecto. Algunos de los estudios de cohorte elaborados hasta la fecha han reportado una prevalencia entre el 10 y el 20% donde las muestras han estado compuestas por individuos europeos o estadounidenses que comparten otras características fenotípicas diferentes a nuestra población. El único estudio internacional que existe al respecto es el estudio START, donde se calculó una prevalencia de 3.3% para México y Sudamérica.⁴⁶

Corroborar que existe una asociación entre estas dos enfermedades podría ser el paso inicial para considerar realizar pruebas de función respiratoria o estudios de imagen como método de screening en pacientes con diagnóstico de VIH en busca de alteraciones tempranas asociadas a remodelamiento de la vía aérea o destrucción del ácino pulmonar que predispongan a otras enfermedades sobre todo de tipo infeccioso.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con VIH que no han recibido tratamiento antirretroviral en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”?

VI. HIPÓTESIS:

Debido a que el estudio a realizar es de tipo epidemiológico no es necesario establecer una hipótesis verdadera ni una hipótesis nula.

VII. OBJETIVOS:

VII.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con VIH que no han recibido tratamiento antirretroviral en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

VII.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Estadificar la gravedad de los síntomas de EPOC en pacientes con VIH
- Establecer el grado de obstrucción al flujo aéreo en los pacientes con EPOC y VIH
- Determinar la relación existente entre el tiempo de infección y el grado de obstrucción de la vía aérea o cambios enfisematoideos tempranos en pacientes con VIH y EPOC
- Describir los factores asociados a la presencia de EPOC en pacientes infectados con VIH

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de VIH con o sin antecedentes exposicionales para el desarrollo de EPOC.
- Pacientes con antecedente de tos crónica (tos persistente por más de 3 semanas)
- Pacientes con tos productiva o expectoración durante más de tres meses al año durante más de dos años consecutivos.
- Sin experiencia a TAR (Terapia antirretroviral)

Criterios de exclusión:

- Pacientes que tengan alguna contraindicación para la realización de espirometría (cirugía abdominal o torácica reciente menor a 3 meses, antecedente de cirugía ocular o desprendimiento de retina).
- Pacientes con infección por VIH con tratamiento antirretroviral previo o actual.
- Diagnóstico previo de neumopatía crónica, uso de oxígeno suplementario o fármacos inhalados de cualquier clase.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no puedan realizar una espirometría aceptable y repetible después de ocho intentos.

SITIO Y LUGAR DEL ESTUDIO:

La espirometría se realizó en los consultorios de la planta baja del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

La Tomografía computada de Alta resolución se realizó en el área de Radiología e Imagen ubicada en el 1er piso del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

La determinación de carga viral se realizó en el Laboratorio clínico del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza ubicado en la planta baja.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

No existen cifras de prevalencia exactas sobre población mexicana infectada con VIH que presente obstrucción de la vía aérea no reversible, medida mediante espirometría compatible con diagnóstico de EPOC de acuerdo a los criterios de la GOLD en estudios realizados en forma exclusiva a nivel nacional. Sin embargo el estudio START calculó una prevalencia aproximada de 3% para población mexicana⁴⁶, por lo que se consideró dicha proporción para calcular el tamaño de la muestra.

$$n = \frac{Z^2 * p * q}{d^2} \quad n = (1.96)^2 (0.03) (0.97) / (0.05)^2 = 44 \text{ pacientes}$$

Donde:

p: Proporción aproximada del fenómeno de estudio en la población de referencia.

q: Proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1-p)

Z: nivel de confianza. En este caso 1.96 =95%

d²: precisión absoluta (Amplitud del intervalo de confianza: 5%)

TIPO DE ESTUDIO Y METODOLOGIA

Se realizó un estudio transversal, observacional, prolectivo. Los sujetos incluidos en la muestra fueron individuos con infección documentada por VIH sin importar el tiempo desde la adquisición de la misma sin tratamiento antirretroviral previo o actual, con o sin antecedentes exposicionales para el desarrollo de EPOC, que cursaron con sintomatología respiratoria crónica sugerente de dicha enfermedad, en los cuales se descartó la presencia de infección respiratoria activa o datos clínicos sugerentes de proceso infeccioso en las últimas 4 semanas, sin antecedente de Neumopatía crónica conocida y que fueron capaces de realizar una espirometría con criterios de aceptabilidad y repetibilidad de acuerdo a los estándares de calidad de la ATS. Se incluyó en la muestra a los pacientes que cumplieron con los criterios ya señalados que asistieron a la consulta externa del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza entre el 1 de Marzo de 2016 y el 31 de Agosto de 2016, previa firma de consentimiento informado.

Inicialmente se corroboró el diagnóstico de infección por VIH con base en el expediente clínico. Para identificar antecedentes de enfermedades infecciosas previas con afección pulmonar que no hayan condicionado neumopatía crónica conocida se revisó de igual forma el expediente clínico. Todos los sujetos fueron entrevistados y se realizó historia clínica completa con búsqueda intencionada de síntomas respiratorios o antecedentes de neumopatía. Posteriormente mediante una espirometría pre y postbroncodilatador utilizando un espirómetro portátil (Datospir Micro, Sibelmed®, Barcelona), de acuerdo a los estándares de la American Thoracic Society, se clasificó a los pacientes con diagnóstico de EPOC a aquellos individuos en los que se documentó una relación posbroncodilatador FEV1/CVF <0.7 y que además no cumplieron criterio de reversibilidad tras la aplicación de broncodilatador. Así mismo, se solicitó determinación de células CD4+ y carga viral RNA VIH-1 en el laboratorio del Hospital de Infectología. Como parte de los estudios de imagen se realizó tomografía computada de alta resolución en el departamento de radiología del segundo piso del hospital general CMN "La Raza" a todos los participantes en búsqueda de cambios compatibles con enfisema centroacinar, panacinar o paraseptal definido como áreas de baja atenuación en la tomografía computada de alta resolución menores a -950 unidades Hounsfield. Posteriormente se conformó la base de datos y se realizó el análisis estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas, antecedentes personales, síntomas respiratorios, hallazgos tomográficos y resultados espirométricos de los sujetos con VIH. Las variables cualitativas fueron expresadas mediante conteos y porcentajes, mientras que las variables numéricas fueron resumidas con mediana y rango intercuartilar (percentile 25, percentile 75). Para comparar las mediciones espirométricas, previo y posterior al broncodilatador, se utilizó la prueba de

Wilcoxon. Finalmente, se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar la correlación entre la FEV1/CFV post-broncodilatador y las variables edad, índice de masa corporal, índice tabáquico, exposición a biomasa, carga viral y conteo de CD4 El análisis se llevó a cabo utilizando el programa Stata versión 13. Se calculó la prevalencia de obstrucción al flujo aéreo no reversible con Intervalos de Confianza al 95% (IC 95%), asumiendo una distribución binomial.

Finalmente, se determinó la prevalencia del diagnóstico dividiendo el número de sujetos bien diagnosticados entre la población total estudiada y se expresó en porcentaje

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas, antecedentes personales, síntomas respiratorios, hallazgos tomográficos y resultados espirométricos de los sujetos con VIH. Las variables cualitativas fueron expresadas mediante conteos y porcentajes, mientras que las variables numéricas fueron resumidas con mediana y rango intercuartilar (percentile 25, percentile 75). Para comparar las mediciones espirométricas, previo y posterior al broncodilatador, se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Se calculó la prevalencia de obstrucción al flujo aéreo no reversible con Intervalos de Confianza al 95% (IC 95%), asumiendo una distribución binomial.

Para comparar las características sociodemográficas, antecedentes personales, síntomas respiratorios, hallazgos tomográficos y resultados espirométricos entre los sujetos que presentaron obstrucción al flujo aéreo no reversible y aquéllos que no la presentaron, se utilizó la prueba exacta de Fisher (para variables cualitativas) y la prueba U de Mann-Whitney (para variables cuantitativas).

Finalmente, se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar la correlación entre la FEV1/CFV post-broncodilatador y las variables edad, índice de masa corporal, índice tabáquico, exposición a biomasa, carga viral y conteo de CD4.

Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

El análisis se llevó a cabo utilizando el programa Stata versión 13.

X. RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 66 sujetos con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo, 64 hombres y 2 mujeres, con mediana de edad de 31.5 años. Con respecto al estado civil, 84.8% fueron solteros, 13.6% casados y 1.5% refirieron vivir en unión libre. El 31.8% tuvieron grado de estudio licenciatura, 47% bachillerato y 19.7% secundaria. El peso, la talla y el índice de masa corporal presentaron medianas de 65 kg, 1.7 m, 23 kg/m² respectivamente.

Con respecto a las comorbilidades, el 39.4% de los sujetos refirieron diagnóstico previo de hipertensión arterial, el 12.1% diagnóstico de diabetes, 16.7% zoonosis positiva y 10.6% combe positivo. En relación a los factores de riesgo para el desarrollo de EPOC, las medianas para índice tabáquico y exposición a biomasa fueron de 0.5 y 0 respectivamente. Es decir, no se identificaron antecedentes exposicionales significativos en ninguno de los individuos con y sin obstrucción al flujo aéreo. Las características sociodemográficas, factores de riesgo para EPOC y comorbilidades se resumen en la **tabla 1**.

Tabla 1. Características de los sujetos con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo

Características sociodemográficas	Total (n=66)
Hombres	64 (96.9)
Mujeres	2 (3.03)
Edad, años	31.5 [25,42]
Factores de riesgo para EPOC	
Índice tabáquico	0.5 [0,1]
Exposición a biomasa	0 [0,0]
Otros (gases industriales, polvos, químicos)	0 [0,0]
Comorbilidades	
Hipertensión Arterial	26 (39.4)
Diabetes	8 (12.1)
Obesidad (IMC >30 kg/m ²)	5 (7.5)

Los datos se presentan como número (%) o mediana (rango intercuartil).

En relación a las características relacionadas a la infección por VIH, para el inicio de la vida sexual activa se obtuvo una mediana de 18 años y con respecto al número de parejas sexuales la mediana fue de 10. El tiempo transcurrido desde la realización del diagnóstico se estimó en 0.8 años, con un conteo de células CD4 de 203.5/ml y una carga viral de 65,165 copias/ml. Ninguno de los sujetos presentó antecedente de infecciones oportunistas. Las características más importantes relacionadas con la infección por VIH se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características de los sujetos relacionadas a la infección por VIH

Infección por VIH	Estimaciones
Tiempo de evolución de VIH, años	0.8 [0.1,2]
Conteo CD4, células/MI	203.5 [111,358]
Carga viral, copias/ml	65,369 [3,165,160,000]

Los datos se presentan como número (%) o mediana (rango intercuartil).

Por otro lado, los síntomas respiratorios más frecuentes, referidos por los sujetos con VIH fueron: 10.6% para tos crónica (> de 2 semanas de evolución), 9.1% disnea mMRC1, 3% expectoración y 1.5% sibilancias. Cabe señalar que estos se presentaron tanto en los sujetos con obstrucción al flujo aéreo como en los que presentaban una espirometría normal, sin predominio por alguno de los dos grupos.

Como uno de los objetivos secundarios, se realizó tomografía computada de alta resolución, sin embargo sólo 28.8% de los sujetos pudieron ser evaluados mediante este estudio de imagen no encontrando cambios que sugirieran enfisema o alteraciones estructurales asociadas a EPOC. No se registraron otro tipo de hallazgos en relación a afección intersticial o alveolar.

Resultados de la espirometría.

Las medianas de las mediciones de la espirometría para FEV1/CVF, FEV1, CVF, FEF 25-75 y PEF fueron de 82.5, 109, 108, 105.5 y 119 respectivamente. No se observaron disminuciones significativas de dichos valores en la medición post-broncodilatador en comparación con la pre-broncodilatador. Esto al considerar todas las mediciones por espirometría sin considerar por separado a los individuos que mostraron obstrucción al flujo aéreo. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3**.

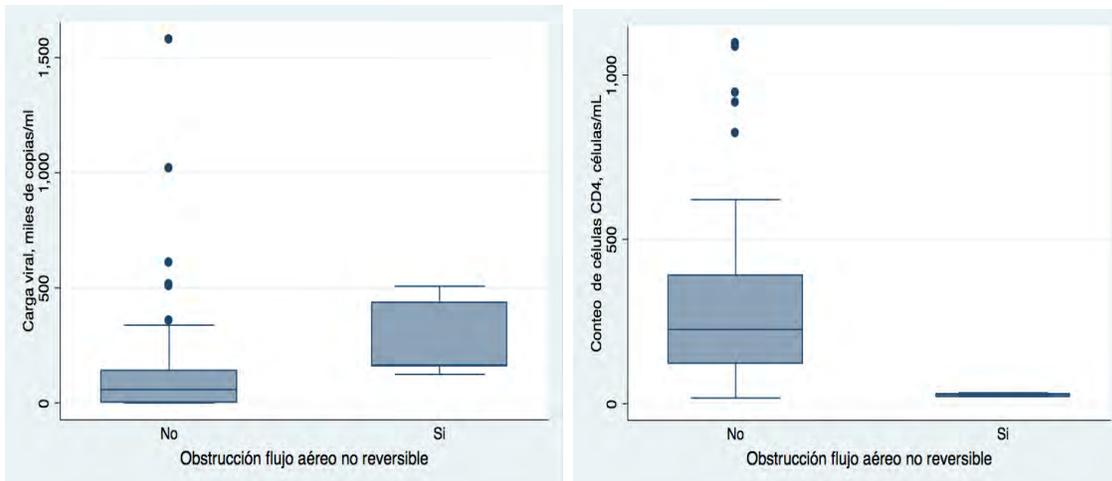
Tabla 3. Resultados de la espirometría, en los sujetos con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo

Medición Espirométrica	Pre-broncodilatador	Post-broncodilatador	P
FEV1/CVF	82.5 [74,88]	82.9 [76,88.1]	0.053
Volumen Espiratorio Forzado dentro del 1er segundo (FEV1)	109 [86,134]	108.5 [88,134]	0.812
Capacidad Vital Forzada (CVF)	108 [87,123]	106.5 [89,123]	0.526
FEF 25-75	105.5 [76,137]	104 [77,138]	0.391
PEF	119 [82,150]	115 [82,148]	0.138

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartil). Valor de p mediante prueba de Wilcoxon. *p<0.05. FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. CVF: Capacidad vital forzada. PEF: Flujo espiratorio pico. FEF 25-75: flujo espiratorio forzado medido entre el 25% y el 75% de la maniobra de espiración forzada.

Evaluando los resultados de la espirometría, se observó una prevalencia de EPOC definida por obstrucción no reversible al flujo aéreo en 5 casos, es decir en 7.6% (IC 95% 2.5-16.8) de los sujetos de la muestra. Con respecto a los 5 sujetos que presentaron obstrucción al flujo aéreo (relación FEV1/CVF <70), cuatro de ellos presentaron un FEV1 por arriba del 80%, es decir se clasificaron con un grado de obstrucción Gold 1 (obstrucción leve); el sujeto restante presentó un FEV1 entre 50 y 80% del predicho, se clasificó como Gold 2, es decir con obstrucción moderada. De igual forma, pudo corroborarse la disminución de mesoflujos definidos por un FEF 25-75 por debajo del 60% del predicho en 3 individuos (1.98%).

Al realizar una análisis por separado de los grupos con y sin obstrucción al flujo aéreo, no se encontraron diferencias en relación a los antecedentes de combe, zoonosis, diabetes, hipertensión, índice tabáquico, exposición a biomasa, inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales, tiempo de evolución de la infección por VIH ni de infecciones oportunistas. Sin embargo, el grupo con obstrucción al flujo aéreo no reversible presentó un menor conteo de CD4 (27.3 vs 225.9) y una mayor carga viral (165,000 vs 57,722) en comparación con el grupo sin obstrucción.



Gráfica 1. Carga viral y conteo de células CD4+ en los sujetos con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo, de acuerdo a la presencia de obstrucción al flujo aéreo no reversible

De igual forma no se encontraron diferencias con respecto a los síntomas respiratorios (tos, disnea, expectoración o sibilancias) ni en los hallazgos tomográficos entre los sujetos con y sin obstrucción al flujo aéreo no reversible. En la **tabla 4** se plasman las mediciones de los parámetros obtenidos por espirometría. Se observa que los sujetos con obstrucción presentaron una mediana para la relación FEV1/CVF de 69.3 (68.3, 69.9) en la medición prebroncodilatador y 69.3 (69, 69.8) en la maniobra posbroncodilatador. Por otro lado, los sujetos sin obstrucción tuvieron una mediana de 83.2 (77.7, 88.1) y 83.3 (78.6, 88.2) respectivamente. Con respecto al FEV1 para los pacientes con obstrucción, las medianas fueron de 78 (76, 82) y 79 (77, 80) en las mediciones pre y posbroncodilatador, con respecto a los individuos sin obstrucción se registraron medianas de 111 (98, 135) y 113 (96, 136). Es decir, los sujetos con obstrucción presentaron medianas menores en todas las mediciones espirométricas pre y post-broncodilatador, sin embargo los valores espirométricos más bajos no se relacionaron con incremento en los síntomas respiratorios, la presencia de áreas con disminución de la atenuación o alteraciones estructurales en la tomografía de tórax de alta resolución.

Finalmente se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar la correlación entre la FEV1/CVF post-broncodilatador y las variables edad, índice de masa corporal, índice tabáquico, exposición a biomasa, carga viral y conteo de CD4, se observó una correlación entre la carga viral con la medición de FEV1/CVF: a menor carga viral se observó una mayor FEV1/CVF. No se observaron correlaciones entre la edad, índice de masa corporal, índice tabáquico ni conteo de células CD4. **Tabla 5.**

Tabla 4. Resultados de la espirometría, en los sujetos con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo, de acuerdo a la presencia de obstrucción al flujo aéreo no reversible

Medición Espirométrica	Obstrucción al Flujo Aéreo no reversible (n=5)	Sin obstrucción al Flujo Aéreo no reversible (n=61)	p
Pre-broncodilatador			
FEV1/CVF	69.3 [68.3,69.9]	83.2 [77.7,88.1]	<0.001*
Volumen Espiratorio Forzado dentro del 1er segundo (FEV1)	78 [76,82]	111 [98,135]	0.007*
Capacidad Vital Forzada (CVF)	86 [86,87]	109 [91,124]	0.022*
FEF 25-75	68 [59,69]	107 [79,141]	0.006*
PEF	76 [74,82]	121 [84,151]	0.008*
Post-broncodilatador			
FEV1/CVF	69.3 [69,69.8]	83.3 [78.6,88.2]	<0.001*
Volumen Espiratorio Forzado dentro del 1er segundo (FEV1)	79 [77,80]	113 [96,136]	0.005*
Capacidad Vital Forzada (CVF)	84 [84,88]	108 [94,124]	0.015*
FEF 25-75	67 [62,69]	108 [78,138]	0.005*
PEF	78 [75,82]	121 [85,149]	0.011*

Los datos se presentan como número (%) o mediana (rango intercuartil). Valor de p mediante prueba exacta de Fisher o U de Mann-Whitney. *p<0.05

Tabla 5. Correlación entre variables seleccionadas y la medición espirométrica FEV1/CVF postbroncodilatador

Característica	Coficiente	Error Estandar	p
Edad, años	-0.2457	0.088	0.007*
Índice de Masa Corporal, kg/m2	-0.4758	0.2569	0.069
Índice tabáquico	0.1061	0.2837	0.710
Exposición a biomasa	-0.3364	0.1084	0.003*
Conteo CD4, células/mL	0.0027	0.0037	0.466
Carga viral, copias/ml	-0.000008	0.000004	0.044*

Se muestran los valores del coeficiente y error estandar del modelo de regresión lineal múltiple. *p<0.005

XI. DISCUSIÓN:

En nuestro estudio encontramos una prevalencia de obstrucción no reversible al flujo aéreo medida mediante espirometría compatible con diagnóstico de Enfermedad pulmonar obstructiva crónica del 7.6%. Estos hallazgos contrastan con lo reportado por Kunisaki et al⁴⁶ en un estudio internacional que incluyó una muestra de 1026 pacientes en 20 países con una prevalencia en forma conjunta para México y Sudamérica de pacientes con VIH sin experiencia a TAR de 2.7 y 3.3% utilizando criterio GOLD y límite inferior de la normalidad respectivamente, con una prevalencia global estimada de 5.5%, aunque dicho estudio solo incluyó individuos con un conteo de CD4 >500 células/ μ L, mientras que el nuestro no consideró como criterio de inclusión un conteo de CD4 o carga viral específico.

Pudimos documentar que los individuos en los que se realizó el diagnóstico EPOC presentaron un menor conteo de CD4 (27.3 vs 225.9 cells/ μ L) y una mayor carga viral (165,000 vs 57,722) en comparación con los sujetos sin obstrucción al flujo aéreo, dicha observación con respecto al conteo de CD4 coincide con lo reportado por Crothers et al en un estudio de cohorte²⁹, en el que además se estimó una prevalencia de 10% de EPOC en sujetos con VIH sin importar experiencia a TAR. En relación a la carga viral, en un análisis de una muestra más grande de la Veterans Ageing Cohort Study realizado por Crothers⁴⁷ se encontró una incidencia significativamente mayor de EPOC en pacientes con mayor carga viral. Sin embargo tras realizar un modelo de regresión lineal múltiple no encontramos una correlación significativa para conteo de CD4 o carga viral en relación al cociente FEV1/CVF en nuestro grupo estudio.

En relación a los síntomas respiratorios referidos, 10.6% de los sujetos presentó tos crónica (> de 2 semanas de evolución), 9.1% refería disnea mMRC1, 3% expectoración de aspecto hialino y sólo 1.5% sibilancias, es decir, una prevalencia muy baja si se considera lo reportado por Díaz et al³² en una cohorte de 327 pacientes con VIH sin complicaciones pulmonares previas, donde hasta 42% reportaron haber cursado con disnea y 40% presentaron con tos, aunque cabe hacer la aclaración que en dicho estudio hasta 52.2% de los pacientes con VIH eran fumadores activos con una media de 12.2 paquetes/año, lo cual podría explicar la proporción tan alta de síntomas respiratorios, contrario a nuestra muestra donde ninguno de los sujetos tenía un índice tabáquico o de biomasa significativo.

En relación a la tomografía de alta de resolución, se realizó en 19 pacientes (28.8%). En ninguno de ellos se observaron áreas con disminución de la atenuación < -950 UH compatibles con enfisema. Cabe señalar que Gelman et al²⁷, realizaron TC de tórax en inspiración y espiración a 48 sujetos VIH positivos y 11 VIH negativos, encontrando que hasta 62.5% de los sujetos VIH+ presentaban atrapamiento aéreo focal comparado con sólo 27.3% de los sujetos VIH negativos, considerando que las medianas de índice tabáquico expresadas en paquetes/año fueron de 14.36 vs 18.59 respectivamente, la prevalencia de cambios enfisematoides fue mayor en el grupo de sujetos con VIH. El índice tabáquico significativo en dicha muestra,

podría explicar la discrepancia con respecto a nuestros hallazgos, donde ninguno de los sujetos en los que se realizó la tomografía presentó los cambios ya descritos.

Por otra parte, no se encontraron diferencias entre los grupos con y sin obstrucción al flujo aéreo no reversible en relación a los antecedentes de combe, zoonosis, enfermedades crónicas degenerativas, índice tabáquico, exposición a biomasa, inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales, tiempo de evolución de la infección por VIH ni de infecciones oportunistas. Esto puede ser explicado porque particularmente en el grupo de sujetos que se incluyó en la muestra, la frecuencia de antecedentes exposicionales fue muy baja.

Con respecto a las fortalezas de nuestro estudio y a pesar de que se calculó la proporción en un solo centro de referencia, no existe antecedente a nivel nacional de la estimación de prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con VIH y es el primer trabajo en evaluar la función pulmonar en pacientes sin experiencia a tratamiento antirretroviral sin importar el conteo de CD4 o la carga viral al momento de la inclusión. Habría que señalar que Drummond et al⁴⁸ reportaron el uso de TAR como un factor independiente asociado con mayor prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva, con lo que al incluir sólo pacientes naive en nuestra muestra, se elimina este factor confusor a la hora de interpretar los resultados. Así mismo se incluyó además de los parámetros básicos para interpretación de la espirometría, la evaluación de los mesoflujos para valoración de cambios incipientes en la vía aérea pequeña, detectándose una disminución por debajo del 60% del valor predicho en 1.98% de los pacientes, lo que podría sugerir un cambio significativo de tipo obstructivo que aún no se manifiesta por alteración del cociente FEV1/CVF o del FEV1, lo cual coincide en forma parcial con lo reportado con Onyedum⁴⁹ quien encontró que los valores de FEF 25-75% eran significativamente menores en hombres y mujeres con VIH comparados con controles VIH negativos, sin embargo la proporción de pacientes con VIH que presentan alteración en este parámetro espirométrico por debajo de un valor predicho específico no ha sido establecida. Así mismo, se utilizó la relación FEV1/CVF <0.7 como parámetro para realizar el diagnóstico lo que permite homogeneizar criterios con respecto a otros estudios publicados previamente.

Este estudio tiene ciertas limitaciones, la primera de ellas es que la mediana de edad de la muestra fue de sólo 31.5 años [25, 42], lo que podría subestimar la prevalencia, ya que la EPOC tiende a presentarse con mayor frecuencia en sujetos mayores de 40 años y se registra un incremento en la incidencia conforme aumenta la edad. Por otro lado, el estudio se realizó en un centro de referencia para pacientes con VIH, lo que podría sobreestimar la prevalencia de neumopatía crónica y el tentativo menor conteo de CD4 y mayor carga viral en sujetos referidos para tratamiento al momento de la inclusión.

Cabe señalar que se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de Enfermedad pulmonar obstructiva crónica a nivel mundial, entre los que destacan por orden de importancia la exposición

a humo de tabaco, humos derivados de la combustión de la biomasa, gases industriales, etc. Sin embargo el papel de la infección por VIH como factor independiente para desarrollo del mismo ha sido recientemente descrito, implicando vías fisiopatológicas comunes que comprometen alteración del balance proteasa/antiproteasa, activación de metaloproteinasas, incremento del estrés oxidativo y formación de radicales libres. Considerando nuestros hallazgos, surgen varias preguntas, sobre todo con respecto a las potenciales diferencias en relación a la tasa de declinación de la función pulmonar, comportamiento general de la enfermedad y características de las exacerbaciones en los sujetos con EPOC relacionada a infección por VIH y aquella clásicamente asociada a tabaco y humos derivados de la combustión. Cuál de ellas tiene mejor pronóstico, cuál se asocia a mejor respuesta a tratamiento o si los efectos deletéreos a nivel de parénquima pulmonar y vía aérea aumentan a medida que disminuye el conteo de CD4 y se incrementa la carga viral; son interrogantes que requieren de investigación complementaria.

Así mismo, nuestra investigación sugiere la necesidad de una evaluación con pruebas de función respiratoria de forma rutinaria en pacientes con VIH al momento del diagnóstico y durante su seguimiento en forma periódica ya que como se observó en los sujetos de nuestra muestra, se registró una disminución en los parámetros espirométricos incluso sin síntomas respiratorios significativos. Por tanto, la identificación y manejo en forma temprana de las alteraciones estructurales incipientes que condicionan disminución del flujo aéreo podría disminuir la progresión de la enfermedad y por ende intervenir sobre las vías fisiopatológicas que perpetúan el daño sobre la vía aérea de pequeño y gran calibre.

XII. CONCLUSIONES:

Los resultados de nuestro estudio sugieren que los individuos con diagnóstico de VIH que muestran un menor conteo de CD4 y mayor carga viral tienden a presentar disminución de los valores espirométricos independientemente de la edad, tiempo de evolución de la infección por VIH y otros factores exposicionales.

XIII. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apega a lo dispuesto por el reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud, del instructivo para la Operación de la Comisión de Investigación Científica y de los Comités locales de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social. Así mismo, se encuentra en apego a las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki en 1975 para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos.

XIV. REFERENCIAS:

1. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). GOLD COPD committee; 2014. www.goldcopd.org.
2. Peces-Barba Romero G. El límite espirométrico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En busca de la obstrucción perdida. *Revista de Patología Respiratoria*. 2010; 13(4):156-158.
3. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran-Tauleria E. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J.*, 2010; 36(4): 758-65.
4. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, et al; Platino team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American Cities (the Platino study): a prevalence study. *Lancet*, 2005. 366(9500): 1875-1881.
5. Sansores R, Ramírez-Venegas A, et al. Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Derivadas del Cuarto Consenso Mexicano para el Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC. *Neumol Cir Tórax*, 2012. Vol. 71(1): 8-62.
6. MacNee W. ABC of chronic obstructive pulmonary disease, pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ* 2006, 332:1202–1204
7. B.G Harvey, Y. Strulovici-Barel, R.K. Kaner, A. Sanders, A.E. Tilley et al. Smokers with normal spirometry but reduced diffusing capacity are a phenotype at high risk for developing COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189: A5933
8. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-2653
9. Patel B, Make B, Coxson HO, et al. Airway and parenchymal disease in chronic obstructive pulmonary disease are distinct phenotypes. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:533.
10. O'Donnell, E. D. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33 (7): S647–S655
11. Donaldson GC, Seemungal T, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852
12. Silvestri I, Pereira C, Rodrigues S. Comparison of spirometric changes in the response to bronchodilators of patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2008;34:675-682
13. Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic Cor pulmonale complicating chronic bronchitis. *Lancet* 1981; i:681–6.
14. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391–8.
15. Madeddu G, Fois A, Calia G et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? *Infection* 2013; 41: 347–353
16. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV Infection associated Tuberculosis: The Epidemiology and the Response. *Clin Infect Dis* 2010; 50: S201-S207.
17. Shisana, O, Rehle, T, Simbayi LC, Zuma, K, Jooste, S, Zungu N, Labadarios, D, Onoya, D et al. South African National HIV Prevalence, Incidence and Behaviour Survey, 2012. Cape Town, HSRC Press.
18. Inmaculada T, Bermudez M, Ramiro M, Buela-Casal G et al. Situación epidemiológica actual del VIH/SIDA en Latinoamérica en la primera década del siglo XXI: Análisis de las diferencias entre países. *Rev. med. Chile* 2012; 140 (1): 50-58
19. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA. Actualización al cierre de 2013. Secretaría de Salud.
20. Makinson A, Hayot M, Eymard-Duvernay S, Quesnoy M, Raffi F, Thirard L. High prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-infected smokers. *Eur Respir J.* 2015; 45(3):828-31.
21. Morris A, George P, Crothers K, Huang L, Lucht L, Kessinger C. HIV and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is It Worse and Why?. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 320–325

22. Gingo M, George MP, Kessinger C, Lucht L, Rissler B, Weinmann R, Slivka W, McMahon D, Wenzel S, Sciruba FC, et al. Pulmonary function abnormalities in HIV-infected patients during the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:790–796.
23. Diaz PT, Clanton TL, Pacht ER et al. Emphysema-like pulmonary disease associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1992;116:124–128.
24. Shaw RJ, Roussak C, Forster SM, Harris JR, Pinching AJ, Mitchell DM: Lung function abnormalities in patients infected with the human immunodeficiency virus with and without overt pneumonitis. *Thorax* 1988, 43:436-440.
25. Diaz PT, Clanton TL, Pacht ER. Emphysema-like pulmonary disease associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1992; 116:124–128.
26. Nieman RB, Fleming J, Coker RJ, Harris JR, Mitchell DM: Reduced carbon monoxide transfer factor (TLCO) in human immunodeficiency virus type I (HIV-I) infection as a predictor for faster progression to AIDS. *Thorax* 1993; 48:481-485.
27. Gelman M, King MA, Neal DE, Pacht ER, Clanton TL, Diaz PT et al. Focal air trapping in patients with HIV infection: CT evaluation and correlation with pulmonary function test results. *Am J Roentgenol* 1999; 172:1033-1038.
28. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Neal D, Nagaraja HN, Drake J, Clanton TL et al. The pathophysiology of pulmonary diffusion impairment in human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:272–277.
29. Crothers K, Butt AA, Gibert CL et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV negative veterans. *Chest* 2006; 130(5):1326–1333.
30. Crothers K, Goulet JL, Rodriguez-Barradas MC, Gibert CL, Oursler KA, Goetz MB et al. Impact of cigarette smoking on mortality in HIV-positive and HIV-negative veterans. *AIDS Educ Prev* 2009; 21(3):40–53.
31. Hollington R, Malbon R, Dickson N et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in an HIV-infected population. *HIV Med.* 2013; 14 (2):12–77.
32. Diaz PT, Wewers MD, Pacht E, Drake J, Nagaraja HN, Clanton TL et al. Respiratory symptoms among HIV-seropositive individuals. *Chest* 2003;123: 1977–82.
33. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J* 2010; 35:1209-15.
34. Petrache I, Diab K, Knox S, Twigg H, Stephens S, Flores S, Tuder R. HIV associated pulmonary emphysema: a review of the literature and inquiry into its mechanism. *Thorax* 2008;63:463-469.
35. George MP, Kannass M, Huang L, Sciruba FC, Morris A et al. Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. *PLOS ONE* 2009;4:e6328.
36. Burns D, Hillman D, Neaton J, Sherer R, Mitchell T, Caaps L, Vallier W, Thurnherr M, Gordin F et al. Cigarette smoking, bacterial pneumonia, and other clinical outcomes in HIV-1 infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1996;13:374–383
37. Koziel H, Kim S, Reardon C, Li X, Garland R, Pinkston P, Kornfeld H et al. Enhanced in vivo human immunodeficiency virus-1 replication in the lungs of human immunodeficiency virus-infected persons with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2048–2055.
38. Wang Z, Zheng T, Zhu Z, Homer RJ, Riese RJ, Chapman HA, Shapiro SD, Elias JA et al. Interferon gamma induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. *J Exp Med* 2000; 192:1587–1600.
39. Kaner RJ, Santiago F, Crystal RG et al. Up-regulation of alveolar macrophage matrix metalloproteinases in HIV-1 smokers with early emphysema. *J Leukoc Biol* 2009; 86:913–922.
40. Anthony H, Agarwal A. Oxidants and Antioxidants in the Pathogenesis of HIV/AIDS. *The Open Reproductive Science Journal* 2011; 3: 154-161.
41. Tuder RM, McGrath S, Neptune E et al. The pathobiological mechanisms of emphysema models: what do they have in common? *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16:67–78.
42. Hirani A, Cavallazzi R, Vasu T, Pachinburavan M, Kraft WK, Leiby B et al. Prevalence of obstructive lung disease in HIV population: a cross sectional study. *Respir Med* 2011; 105:1655–61.
43. Nieman RB, Fleming J, Coker RJ et al. Reduced carbon monoxide transfer factor (TLCO) in human immunodeficiency virus type I (HIV-I) infection as a predictor for faster progression to AIDS. *Thorax.* 1993; 48(5):481–485.

44. Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E, LaVange L, Wallace JM, Alexander BV et al. Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Resp Crit care Med* 1997; 155(1):60–66.
45. Sharma SK, Soneja M et al. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome. *Indian J Med Res* 2011; 134: 866–77.
46. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Collins G, Nixon DE, Tedaldi E. Pulmonary function in an international sample of HIV-positive, treatment-naïve adults with CD4 counts > 500 cells/ μ L: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med* 2015; 16(1):119-28.
47. Crothers K, Huang L, Goulet JL et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 388–95.
48. Drummond MB, Kirk GD, Astemborski J et al. Prevalence and risk factors for unrecognized obstructive lung disease among urban drug users. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 89–95.
49. Onyedum CC, Chukwuka JC, Onwubere BJ, Ulasi II, Onwuekwe IO et al. Respiratory symptoms and ventilatory function tests in Nigerians with HIV infection. *Afr Health Sci* 2010; 10(2):130–7.

XV. ANEXOS:

I. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Tipo de variable
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Enfermedad caracterizada por limitación persistente al flujo aéreo, usualmente progresiva y asociada con incremento en la respuesta inflamatoria crónica a partículas nocivas o gases en la vía aérea y el pulmón.	Limitación al flujo aéreo no reversible, con relación FEV1/CVF posbroncodilatador <0.7.	Presente si relación VEF1/FVC es <0.70/Ausente si relación VEF1/FVC es >0.70 Instrumento: espirometría.	Cuantitativa continua de razón.
Infección por Virus de Inmunodeficiencia humana	Infección causada por los retrovirus VIH-1, VIH-2, causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, transmitida mediante contacto sexual, transfusión de sangre contaminada y sus componentes, uso de agujas o instrumentos punzocortantes contaminados, de una madre infectada a su hijo vía transplacentaria o a través de la leche materna o por sangre y secreciones en el canal del parto.	Paciente con prueba de tamizaje positiva (ensayo inmunoenzimático, aglutinación pasiva) y prueba suplementaria positiva (Western blot, inmunofluorescencia, redioinmunoprecipitación o pruebas específicas: cultivo viral, determinación de antígeno viral, reacción en cadena de polimerasa para determinar ARN viral o ADN proviral) positivas.	Presente/ausente	Cualitativa nominal
Obstrucción al flujo aéreo no reversible	Disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo causado por una disminución en el calibre de la vía aérea secundaria a una proceso inflamatorio agudo o crónico que no mejora tras la administración de broncodilatador b2 agonista de acción corta.	Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada menor al 70%, que no mejora >12% y >200 ml del FEV1 y/o CVF posterior a 15 minutos tras la administración de 400 mcg de b2 agonista de acción corta.	Relación CVF/VEF1 <0.70 y VEF! Sin cambios >12% y >200 ml postbroncodilatador	Cuantitativa continua de razón.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Tipo de variable
Gravedad de la limitación al flujo aéreo	Reducción desproporcionada de flujo de aire máxima desde el pulmón en relación con el volumen máximo que puede ser desplazado desde este.	Se determina a través de la espirometría al establecer una relación VEF1/CVF menor de 0.7 y la gravedad se establece según el porcentaje de VEF 1.	GOLD 1 (VEF1 Post-broncodilatador >80% del predicho) GOLD 2 (VEF1 Post-broncodilatador 50-80% del predicho) GOLD 3 (VEF1 Post-broncodilatador 30-50% del predicho) GOLD 4 (VEF1 Post-broncodilatador <30%) Instrumento: espirometría.	Cuantitativa continua de razón.
Carga viral	Cantidad de RNA viral presente en la sangre periférica expresado en copias virales por mililitro de plasma.	Cantidad de RNA viral presente en sangre periférica por mililitro de plasma determinado mediante algunos de los siguientes reactivos: Rt-PCR Amplicor HIV-1 Monitor ROCHE, NASBA Nuclisens Biomerieux ó Branched DNA Quantiplex BAYER. Útil para predecir el grado de progresión en el infectado con VIH crónico y realizar el monitoreo terapéutico.	Número de copias de RNA por mililitro de plasma reportadas por el laboratorio.	Cuantitativa discreta.
Conteo de linfocitos CD4	Número de células en una pequeña muestra de sangre analizada	Recuento de linfocitos totales en plasma medidos con el marcador CD3, con sus respectivas subpoblaciones CD4 y CD8.	El recuento normal de células CD4 se considerará de 500 a 1500 células por mililitro cúbico de sangre reportados por el laboratorio.	Cuantitativa discreta.
Enfisema	Agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal con destrucción de las paredes alveolares.	Observación en la tomografía de tórax de alta resolución de áreas de baja atenuación menores a -950 UH, realizando el estudio en fase inspiratoria y espiratoria.	Unidades Hounsfield	Cuantitativa discreta de intervalo

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Tipo de variable
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Número de años que ha vivido una persona hasta la inclusión en el estudio.	Número de años	Cuantitativa continua de razón
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Género al que corresponde una persona en particular según su fenotipo en hombre o mujer.	Hombre/mujer	Cualitativa nominal

II. CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo
Patrocinador externo (si aplica):	--
Lugar y fecha:	México, D.F., Febrero de 2016
Número de registro:	--
Justificación y objetivo del estudio:	Justificación: En México no se ha establecido la prevalencia de la EPOC en población VIH ni los factores que se asocian a la misma. Corroborar que existe una asociación entre estas dos enfermedades podría ser el paso inicial para considerar realizar PFR en pacientes con diagnóstico de VIH en busca de alteraciones tempranas asociadas a remodelamiento de la vía aérea que predispongan a otras enfermedades sobre todo de tipo infeccioso. Objetivo: Determinar la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con VIH que no han recibido tratamiento antirretroviral en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza"
Procedimientos:	Espirometría: Detección de obstrucción de la vía aérea en pacientes sin antecedentes de neumopatía previamente diagnosticada. Tomografía de alta resolución: Detección de cambios enfisematosos tempranos que sugieran alteración estructural del parénquima.
Posibles riesgos y molestias:	TACAR: Exposición a radiación.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Detección oportuna mediante los métodos diagnósticos ya señalados de neumopatía crónica incipiente en el paciente con VIH considerado sano pulmonar hasta el momento del estudio.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	En caso de realizar diagnóstico de EPOC en la población estudiada, se invitará a los pacientes a continuar seguimiento por parte del servicio de Neumología de su Hospital general de zona para inicio de tratamiento de acuerdo a la clasificación de gravedad de la enfermedad.
Participación o retiro:	Los investigadores se comprometen a aclarar cualquier duda que surja durante el desarrollo del estudio y aceptan la libertad del paciente de retirar su consentimiento y abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto afecte la atención médica por parte del instituto.
Privacidad y confidencialidad:	No se identificará al paciente en presentaciones o publicaciones que se deriven del estudio, manteniendo en todo momento la confidencialidad de la información proporcionada.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): --

Beneficios al término del estudio:

Detección de neumopatía crónica en forma oportuna e implementación de tratamiento a la brevedad al concluir la participación del paciente en el estudio.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Zaira Romero López

Colaboradores: Dr. Fermín Alejandro Rojas Cisneros

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

III. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:		NSS:	Tel:			
Somatometría						
Edad:	Peso:	Talla:	IMC:			
Antecedentes exposicionales:						
Índice tabáquico (Número de cigarros diarios x número de años/20):						
Índice de biomasa (Número de horas de exposición diarias x número de años):						
Infección por VIH:						
Número de años transcurridos desde diagnóstico (En años y meses):						
Conteo de CD4:						
Carga viral:						
Antecedente de infección en parénquima pulmonar:						
SI () NO ()						
Diagnóstico:						
Tiempo transcurrido desde resolución de la infección:						
Síntomas respiratorios: (No asociados a infección respiratoria)						
Tiempo de evolución:						
Tos crónica (Tos por más de 3 semanas): SI () NO ()						
Expectoración: SI () NO ()						
Disnea (De acuerdo a escala de la MRC): SI () NO ()						
Sibilancias: SI () NO ()						
Espirometría:						
Prebroncodilatador						
FEV1:	CVF:	FEV1/CVF:	PEF:	FEF 25-75:		
Posbroncodilatador (Posterior a la administración de 400 µg de Salbutamol)						
FEV1:	CVF:	FEV1/CVF:	PEF:	FEF 25-75:		
Espirometría compatible con diagnóstico de EPOC: SI () NO ()						
Tomografía de alta resolución:						
Hallazgos compatibles con enfisema (Que cumplan con el criterio de tomográfico de enfisema panacinar, centrolobulillar o paraseptal con menos de -910 UH) SI () NO ()						
Gasometría arterial (No obligatoria):						
pH:	pO2:	pCO2:	SO2:	HCO3:	Lactato:	BE: